klinisyen
tıp kitabevleri

Şubat 2018 sınav soruları dahil

TÜM TUS SORULARI

Patoloji

Seri Editörü
Uz. Dr. Sami SELÇUKBİRİCİK

Son 10 Sınavın Orijinal Soruları Dahil

...istik ...leri içerisinde ikinci sıklıkla
...ak E-kaderin kaybı içeren ve m...
...tek hücreli diziler hâlinde invaz...
...sinomu aşağıdakilerden hangisidir?

A) Duktal
B) Lobüler
C) Müsinöz
D) Tübüler
E) Medüller





Çıkması Beklenen Sorular ile 27. BASKI

TUSDATA
TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ

yirmi yedinci baskı

TÜM TUS SORULARI

Patoloji

EDİTÖR

Dr. Sami SELÇUKBİRİCİK

KATKIDA BULUNANLAR

Dr. Abdurrahman KADAYIFÇI
Dr. Ahmet ALTUN
Dr. Ahmet ANIK
Dr. Ali KOŞAR
Dr. Ali ONAY
Dr. Alp M. KARATAŞ
Dr. Anıl ÇUBUKÇU
Dr. Atilla UÇAR
Dr. Bahri TEKER
Dr. Berna SOLAK
Dr. Burak BİLECENOĞLU
Dr. Burak KARABULUT
Dr. Bülent Emre BİLGİÇ
Dr. Canan GÜRSEL
Dr. Cem RAZİ
Dr. Cemil BİNARBAŞI
Dr. Cenan HEPDURGUN
Dr. Cenk YILMAZ
Dr. Cihan ÖZTOPÇU
Dr. Demet AKIN
Dr. Emrah KABATAŞ
Dr. Emre AYDEMİR
Dr. Eray TÜCCAR
Dr. Erdinç NAYIR
Dr. Erdinç TUNÇ
Dr. Erol KISMET
Dr. Faruk BAĞIRICI
Dr. Funda KOCAAY
Dr. Giray AKGÜL
Dr. Gökhan ÖZKAN
Dr. Gürkan ÇIKIM
Dr. Gürkan KILIÇ
Dr. H. Hasan ÖZKAN
Dr. Hamit YILDIZ
Dr. Hasan OZAN
Dr. Hüseyin CENGİZ
Dr. İbrahim ETHEM ŞAHİN
Dr. İdris ŞAHİN
Dr. İrfan ÖCAL
Dr. İlkçe KURTULMUŞ
Dr. İlker BOĞA
Dr. Kadir KARIŞMAZ
Dr. Kazım ÖZTARHAN
Dr. Kenan GÜLTEKİN
Dr. Korkut DAĞLAR
Dr. Levent KODAL
Dr. M. Akif DURMUŞ
Dr. M. Ali GÜLÇELİK
Dr. M. Esad TEZCAN
Dr. Mehmet SAR
Dr. Murat HOCAOĞLU
Dr. Murat PALABIYIK
Dr. Musa YILMAZ
Dr. Necdet KOCABIYIK
Dr. Nurullah OKUMUŞ
Dr. Onur AYDIN
Dr. Ömer KAYA
Dr. Özgür KIRBAŞ
Dr. Özhan ÖZDEMİR
Dr. Özkan YÜKSELMİŞ
Dr. Sadullah ÖZKAN
Dr. Salih AYDIN
Dr. Sami SELÇUKBİRİCİK
Dr. Sema SELÇUKBİRİCİK
Dr. Selen Göknur KOÇAK
Dr. Serkan KARAHAN
Dr. Taner ŞEKER
Dr. Tanju TÜTÜNCÜ
Dr. Tayfun GÖKTAŞ
Dr. Tolga BİÇER
Dr. Tolga KÖŞECİ
Dr. Tuğba ÇAKIROĞLU
Dr. Tuncer DEMİR
Dr. Uzay YILDIRIM
Dr. Vakkas KORKMAZ
Dr. Vedat ÇİMEN
Dr. Volkan ÖZGÜVEN
Dr. Yakup ERGÜL
Dr. Yalçın SOLAK
Dr. Yasin ABUL
Dr. Yücel ÖZTÜRK
Dr. Zekaver ODABAŞI

TUSDATA BİLİMSEL TOPLANTI MERKEZLERİ

TUSDATA ŞUBELERİ ve KİTAP SATIŞ OFİSLERİ

- **TUSDATA MERKEZ** — Atatürk Bulvarı 131/7 Kızılay (Alman Kültür Merkezi üstü) 0 (312) 418 44 68
- **ANKARA** — Milli Müdafa Caddesi Kalemci İş Merkezi No:16 Kat: 7 Kızılay 0 (312) 418 57 47
- **ANKARA (Cebeci)** — Geçim Sokak No: 33/A Çankaya / ANKARA 0 (312) 363 46 52
- **ANKARA (Bahçeli)** — Mareşal Fevzi Çakmak Cad. No: 9/3 Beşevler / ANKARA 0 (312) 223 46 51
- **ANKARA (Kumrular)** — Kumrular Sokak No:20 Çankaya / Ankara (Namık Kemal Ortaokulu Karşısı) 0(312) 418 44 40
- **İSTANBUL (Haseki)** — Kürkçübaşı Mah. Cerrahpaşa Cad. No:53 Haseki - Fatih 444 4 887 0 (212) 589 05 82
- **İSTANBUL (Kadıköy)** — Albay Faik Sözener Sok. Denizbank üstü No:17 Kat:4 Kadıköy 0 (216) 330 59 59
- **İSTANBUL (Halkalı)** — Halkalı Merkez Mah. Karakol Sk. No:1 Kat:1 No:8 Küçükçekmece - İstanbul 0 (212) 698 88 77
- **İSTANBUL (Pendik)** — Fevzi Çakmak Mah. Mimar Sinan Cd. Çınar Sk. No:3 Kat:1 D:2 Üst Kaynarca - Pendik 0(216) 396 92 04
- **İSTANBUL (Maltepe)** — Girne mah. Doğuşkent cad. No:6 Kat:3 Maltepe/İstanbul 0 (216) 366 19 99
- **ASYA TIP KİTABEVİ** — 186/1 Sok. No:1/A Bornova/İzmir (Ege Üni. Hast. Karşısı, Shell Benzin ist. yan sokağı) 0 (232) 342 21 21
- **ANTALYA** — Arapsuyu Mah. Atatürk Bul. Altınay İş mrk. No: 63 Kat: 3-4-5 Konyaaltı 0 (242) 228 46 57
- **ANTALYA (Kepez)** — Kültür Mah. 3851.Sok. Türkmen Apart. No: 21/ 3-4 (Giriş Kat) Kepez / ANTALYA 0 (242) 226 27 28
- **İZMİR (Balçova)** — Vali Hüseyin Öğütcen Cad. Armağan Lü Apt. 31/2 Balçova / İzmir 0 (232) 279 09 42
- **İZMİR** — Cumhuriyet Bulv. No:99/7 Kat:4 M.Rıza İş Merk. (Anadolubank Üstü) Pasaport 0 (232) 445 71 57 0 (555) 690 91 59
- **ADANA** — Mahfe Sığmaz Mah. Adnan Kahveci Blv. 79005 Sok. Ayşe Hanım Apt. Zemin Kat - Çukurova 0 (322) 233 30 93
- **ADIYAMAN** — Bahçelievler Mah. Atatürk Bulv. No: 324/A Merkez / ADIYAMAN (Samos Otel yanı, İmam Hatip Lisesi Karşısı) 0 (533) 564 54 39
- **AYDIN** — Zafer Mahallesi Üniversite Varyantı Cad. No:18/48 Efeler/Aydın 0 (256) 215 35 77
- **BALIKESİR** — Hisariçi Mah. Yaymacılar Cad. No:27/30 0 (266) 244 44 94
- **BOLU** — Tabaklar Mah. Reşat Aker Sok. No:16/A Kat:2 Merkez - Bolu 0 (374) 217 33 99
- **BURSA** — Dumlupınar Mah. Ferrah Sok. No:4 Bursa 0 (224) 441 58 87
- **AFYON** — Karaman Mah. Milli Egemenlik Cad. Özel idare İş Merk. Kat:7 No:74 (Ptt Karşısı) 0 (272) 214 45 86
- **ESKİŞEHİR** — Büyükdere Mah. Akasma sok. No: 1-B (ESOGÜ Tıp Fak. Tramvay son durağı) 0 (222) 239 35 75
- **ÇANAKKALE** — Cumhuriyet Mah. Berber Şükrü Sok. No:2/A Çanakkale 0 (286) 263 66 44
- **DENİZLİ** — Yunus Emre Mah. Süleyman Demirel Bulvarı 6428. sok. No:10 Denizli (Üst geçit yanı) 0 (258) 213 44 20
- **DİYARBAKIR** — Ekinciler Cad. Kalender Center Kat:2 No:4-5 0 (412) 228 09 64
- **DÜZCE** — Kültür Mah. Hastane Cad. No: 134 Kat: 1-2 0 (380) 512 25 14
- **ISPARTA** — Moderneviler Mahallesi 3154 Sokak No:1/4 Isparta/Merkez 0 (246) 223 44 54
- **K.MARAŞ** — Haydar Bey Mah. Karacasu Blv. Yeşilkent Sitesi Altı G-2 No:16 Oniki Şubat 0 (344) 221 32 80
- **EDİRNE** — Kocasinan Mahallesi Dr. Ahmet Zafer Sokak No: 40 Kat: 3 Merkez 0 (284) 225 58 58
- **ELAZIĞ** — Üniversite Mah. Karşıyaka Sok. No: 20 Elazığ 0 (424) 236 93 33
- **ERZURUM** — Yukarı Mumcu Mah. Dabakhane Sok. Atatürk Evi Çaprazı Enfüz İş Merk. Kat:5 0 (442) 235 18 25
- **KIRIKKALE** — Yenişehir Mah. 259. Sok. 8/44 Yahşihan - Kırıkkale (Tıp Fakültesi Karşısı) 0 (318) 310 17 77
- **KOCAELİ** — Mehmet Ali Paşa Mah. Bağdat cad. No:189/2 Kaplan İş Merkezi 0 (262) 323 33 50
- **KOCAELİ (Umuttepe)** — Baki Komsuoğlu Bulvarı No: 534 Umuttepe 0 (262) 359 11 13
- **GAZİANTEP** — Yeditepe Mah. 85088 Sok. No:4/A Şahinbey 0 (342) 215 14 00
- **HATAY** — Akıncılar Mah. Dr.Mehmet Serçe Cad.İnci Sitesi C Blok No:32 Serinyol 0 (326) 245 58 81
- **KONYA** — Abdülaziz Mah. Atatürk Cad. No:9 Kat:2 (Sincap Market Üstü) Zafer Meydanı 0 (332) 350 66 46
- **KÜTAHYA** — Gazi Kemal Mah.Sinema Sk. Birlik Apt. Kat:4 Daire: 5 Merkez - Kütahya 0 (274) 666 00 07
- **MALATYA** — Cevherizade Mah. M.Egemenlik Cad. (Emeksiz Cad.) Aşıklar Sok. No:15/1 0 (422) 325 12 84
- **MANİSA** — Uncubozköy Mah. 5527 Sok. No:5/1 Merkez - Manisa 0 (236) 236 32 22
- **KAYSERİ** — Hunat Mah. Hunat Hatun Cad. No: 20 Kat:3 Melikgazi - Kayseri 0 (352) 231 56 70
- **SAMSUN** — Mimar Sinan Mah. İsmet İnönü Bulv. No:152 Atakum 0 (362) 432 89 78
- **MERSİN** — GMK Bulvarı Eğriçam Mah. 22224 Sok. Vatan Bilgisayar Üstü Örs Plaza Kat:2 No:206 Yenişehir 0 (324) 325 59 33
- **MUĞLA** — Orhaniye Mah. Sağlık Sk. No: 19/8 Merkez - Muğla 0 (507) 483 88 45
- **ORDU** — Akyazı Mah. Atatürk Bulvarı No:351 (İş Bankası yanı) Altınordu 0 (452) 201 11 55
- **RİZE** — İslampaşa Mah. 2 No'lu Şehitler Cad. No: 38/B (Tıp Fakültesi Karşısı) 0 (464) 217 77 61
- **SAKARYA** — Semerciler Mah. Çark Cad. No: 59/3 Sakarya 0 (264) 777 22 34
- **TRABZON** — Gazi Paşa Cad. Şehit Ercan Aygün Sokak No:5 Kat:2 0 (462) 321 20 25
- **SİVAS** — Atatürk Cad. Terziler Çarşısı Kat:5 No:2 (Eski Yimpaş Üzeri) 0 (346) 224 22 29
- **ŞANLIURFA** — Paşabağı Mah. Adalet Cad. No:9 ŞUTSO Binası B Blok Kat:5 0 (414) 216 82 22
- **TEKİRDAĞ** — Değirmenaltı Mah. Değirmenaltı cad. Bilge Çarşı No:1 Kat:3 Süleymanpaşa-Tekirdağ 0 (282) 260 62 88
- **TOKAT** — Yeşilırmak Mah. Vali Zekai Gümüşdiş Bul. Muratdağı Plaza No:9 Kat: 4-5 Ofis No: 42 0 (356) 212 44 04 0 (506) 834 89 68
- **ERZİNCAN** — Yunus Emre Mah. 578 Sokak No:3 Alkazan İnş. K:1-1 Erzincan 0 (533) 490 09 09
- **BAKÜ** — Avenue Veraj Biznes Merkezi Sci Mertaba Bakı Şaharı, Nesimi Rayonu, Süleyman Rahimov Küçesi 179/A 012 404 85 50 / 60 051 684 42 50
- **VAN** — Kazım Karabekir Cad. Yavuzlar İş Merk. Kat:4 0(432) 214 70 44
- **ZONGULDAK** — Uzun Mehmet Cad. Apaydınlar Mercimek İşhanı No:21 Kat:4 0 (372) 222 00 10

SOSYAL AĞLARDA YANINIZDAYIZ.

UYARI

Tıbbi ve Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tanı, tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir.

Bu kitap; hekimlerin sınavlara hazırlanmasında yardımcı olmak amacıyla hazırlanmış ve basılmıştır. Bu kitaptaki bilgilerle hasta tedavisi planlamak ve uygulamak sağlıklı ve en doğru yol olmayacaktır. Okuyuculara tanı ve tedavi ile ilgili güncel gelişmeleri takip etmelerini ayrıca tedavi süreci için ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir.

Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

Yapım : Tülay BULUR BİLGEN
Teknik Sorumlu : Lale ASLANOĞLU
Sayfa Tasarımı : Dalokay KELEŞ, Cansın KAYA, Selda ÖZKAN, Yasemin IŞILDAK, Sevda ÇETİN
Grafik - Mizampaj : Aylin KAYAOĞLU
Baskı-Cilt : Klas Ofset - (0212) 430 80 67
ISBN : 978-605-366-814-5

ÖNSÖZ

TUS döngüsüne giren her uzmanlık adayının **22 yıldır** ortak kaynağı olan **TÜM TUS SORULARI**, yenilenmiş **27.baskısı** ile elinizde...

Türkiye'de; sadece doktorlara hitap edip, **ülkedeki toplam doktor sayısından fazla** satmış tek kitaptır **TÜM TUS SORULARI...**

Hangi konu çalışılırsa çalışılsın, hangi dershaneye gidilirse gidilsin TUS çalışma potasına giren herkesin **vazgeçilmez kaynağı** olan ve **gerçek anlamda bir ŞAHESER** niteliği taşıyan **TÜM TUS SORULARI**'nın arka planında **22 yıl boyunca; emeğe aşkın katıldığı, sürekli ve nitelikli bir gelişim** yatmaktadır.

TÜM TUS SORULARI, bu baskısında aşağıdaki **yeniliklerle** karşınıza çıkıyor;

- Her branş, **en az bir dershane hocamız tarafından** baştan sona okundu ve **bilgilerin güncelliği kontrol edildi.** Bu aşamada; bize göndermiş olduğunuz tüm eleştiri ve önerileriniz, hocalarımızın sınıflarda karşılaştığı tüm sorular ve **en son textbooklar** dikkate alındı.
- Soru ve açıklamalardaki **gereksiz tüm bilgiler ya da tekrar edilen ifadeler silinerek, okuyucu dostu** ve **hedefe yönelik** bir okuma akışı sağlanmaya çalışıldı.
- Açıklamalar size daha da faydalı olacak şekilde geliştirildi. Sınav performansınızı arttırmaya yönelik **spot bilgiler, çıkması olası sorular** ve **yeni tablo - şekiller** eklendi.
- Soruların sınıflandırılması ve sıralaması, **2018 dershane notlarımızla uyumlu** hale getirildi.
- Bazı kritik sorular, **farklı bir şekilde de sorularak** konunun daha iyi kavratılması hedeflendi.
- **Ve bu baskıya damgasını vuracak DEVRİM niteliğindeki en büyük değişiklik** ise **Eylül 2013**'ten itibaren **ÖSYM'den telifi alınan TÜM TUS ORİJİNAL SORULARININ** eklenmesi oldu.

27. baskının hazırlık sürecinde bu kitaba emeği geçenlerin sayısı çok fazla. Sadece bu baskı için **40'tan fazla eğitmen** emek verdi. Özellikle; tüm yazar ve editör kadromuz, eğitmenlerimiz, çalışkan teknik ekibimiz, Klinisyen Tıp Kitabevleri ve tüm doktor meslektaşlarımız, bize her yolla ulaşarak soru ve eleştirilerini ileten meslektaşlarımız ve tabi ki sabırlı, anlayışlı, vefakar ailelerimiz... İsim olarak saymak istersek binleri geçer. Hepsine... ama herkese gönülden teşekkür ediyoruz. Onlar olmasaydı, bu kitap bu kadar faydalı ve güzel olamazdı.

Sınava TUS'u bilenlerle hazırlanın.

Uz. Dr. Sami SELÇUKBİRİCİK



DERECELERİMİZ



Dr. Furkan Emre SÖĞÜT



Dr. Gizem PEHLİVAN



Dr. Gizem PEHLİVAN



Dr. Ömer ÖNDER



Dr. Sevtap ARSLAN



Dr. Ahmet Gürkan ERDEMİR



Dr. Ezgi YILMAZ



Dr. Yasin SARIKAYA



Dr. Cem ŞİMŞEK



Dr. İlker BOĞA



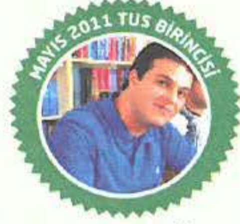
Dr. Onur TAYDAŞ



Dr. İsmail KABAKUŞ



Dr. Emine Deniz GÖZEN



Dr. Emre BAŞGÖZE



Dr. Ali Fırat SARP



Dr. Ali ONAY



Dr. Kazım Serhan ÖZCAN



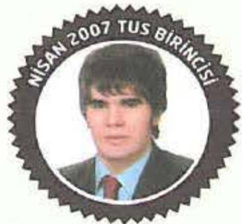
Dr. Servet ALTAY



Dr. Fulya YAYLACIOĞLU



Dr. Rizvan İMAMALİYEV



Dr. Metin İBRAHİMOV



Dr. Sercan OKUTUCU



Dr. Türker BABUÇÇUOĞLU



Dr. Esra GÜCÜK

KAYNAKLAR

Tüm TUS SORULARI kitabımız için tüm baskılarda o dönemin en güncel textbooklarından yararlanılmıştır.

27. baskı için özel olarak yararlanılan kaynaklar aşağıdadır:

1. **Gray's Anatomy The Anatomical Basis of Clinical Practice**, Susan Standring, 41st edition, 2015
2. **Clinically Oriented Anatomy**, Keith L. Moore, 8th edition, 2017
3. **Premium Ozan Anatomi**, Hasan Ozan, 3. baskı, Klinisyen Tıp Kitabevleri, 2014.
4. **Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology**, John E. Hall, 13th edition, 2015
5. **Ganong's Review of Medical Physiology**, Kim E. Barrett, 25th edition, 2015
6. **Medical Physiology,** Walter F. Boron, Emile L. Boulpaep, 3rd edition, 2016
7. **Berne & Levy Physiology,** Bruce M. Koeppen, Bruce A. Stanton, 7th edition, 2017
8. **Histology and Cell Biology, An Introduction to Pathology**, Abraham L. Kierszenbaum, 4th edition, 2015
9. **Junqueira's Basic Histology Text and Atlas**, Anthony Mescher, 14th edition, 2016
10. **The Developing Human: Clinically Oriented Embryology**, Keith L. Moore, T.V.N Persaud, 10th edition, 2015
11. **Larsen's Human Embryology,** Gary C. Schoenwolf, Steven B. Bleyl, Philip R. Brauer, Philippa H. Francis-West, 5th edition, 2014
12. **Harper's Illustrated Biochemistry**, Victor Rodwell, David Bender, 31st edition, 2018
13. **Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics**, Carl A. Burtis, 7th edition, 2014
14. **Medical Microbiology**, Patrick R. Murray, 8th edition, 2016
15. **Review of Medical Microbiology and Immunology**, Warren E. Levinson, 15th edition, 2018
16. **Robbins Basic Pathology**, Kumar, Abbas, Aster, 10th edition, 2018
17. **Rubin's Pathology Clinicopathologic Foundations of Medicine**, David S. Strayer, 7th edition, 2014
18. **Basic & Clinical Pharmacology**, Bertram G. Katzung, Anthony J. Trevor, 14th edition, 2018
19. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**, L. Brunton, B. Knollmann, R. Hilal Dandan, 13th edition, 2018
20. **Harrison's Principles of Internal Medicine**, Dennis Kasper, Anthony Fauci, Stephen Hauser, Dan Longo, 20th edition, 2018
21. **Goldman Cecil Medicine**, Lee Goldman, Andrew I. Schafer, 25th edition, 2015
22. **Adams and Victor's Principles of Neurology**, Allan Ropper, 10th edition, 2014
23. **Bradley's Neurology in Clinical Practice**, Robert B. Daroff, Joseph Jankovic, 2-Volume Set, 7th edition, 2015
24. **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine**, Lowell Goldsmith, Stephan Katz, 8th edition, 2012
25. **Rook's Textbook of Dermatology**, Christopher Griffiths, 4 Volume Set, 9th edition, 2016
26. **Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Science/Clinical Psychiatry**, Benjamin J. Sadock, 11th edition, 2014
27. **Gabbard's Treatments of Psychiatric Disorders**, Glen O. Gabbard, 5th edition, 2014
28. **Braddom's Physical Medicine and Rehabilitation**, David X. Cifu, 5th edition, 2015
29. **DeLisa's Physical Medicine and Rehabilitation: Principles and Practice**, Prof. Walter R. Frontera, 5th edition, 2010
30. **Hacettepe Halk Sağlığı - Temel Bilgiler**, Editörler: Çağatay Güler, Levent Akın, 2015
31. **Preventive Medicine and Public Health**, Brett J. Cassens, 2nd edition, 1992
32. **Grainger & Allison's Diagnostic Radiology**, 2-Volume Set, Andy Adam CBE MB BS, 6th edition 2015
33. **Textbook of Radiology and Imaging**, David Sutton, 7th edition, 2014
34. **Nelson Textbook of Pediatrics**, R. M. Kliegman, 20th edition, 2015
35. **Rudolph's Pediatrics**, Colin Rudolph, 23rd edition, 2018
36. **Williams Obstetrics**, F. Cunningham, 25th edition, 2018
37. **Williams Gynecology**, Barbara Hoffman, 3rd edition, 2016
38. **Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility**, Marc A. Fritz MD, Leon Speroff, 8th edition 2010
39. **Clinical Gynecologic Oncology**, P. J. DiSaia, W. T. Creasman, Robert S Mannel, D. Scott McMeekin, David G Mutch, 9th edition 2017
40. **Berek and Novak's Gynecology**, Jonathan S. Berek MD MMS (Author), 15th edition 2011
41. **Sabiston Textbook of Surgery The Biological Basis of Modern Surgical Practice**, Courtney M. Townsend, 20th edition, 2016
42. **Schwartz's Principles of Surgery**, F. Charles Brunicardi, 10th edition, 2014
43. **Youmans and Winn Neurological Surgery**, 4-Volume Set: 7th (Youmans Neurological Surgery) 2016
44. **Adli Tıp**, Prof.Dr.Yaşar Bilge, 2013
45. **Klinik Adli Tıp**, Oğuz Polat, 8. baskı
46. **Ashcraft's Pediatric Surgery**: Expert Consult - Online + Print, 6th (Expert Consult Title: Online + Print), 2014
47. **Pediatric Surgery**, 2-Volume Set: Expert Consult - Online and Print, Arnold G. Coran, 7th edition, 2012
48. **Cardiac Surgery in the Adult**, Lawrence H. Cohn, 5th edition, 2017
49. **Rutherford's Vascular Surgery**, 2-Volume Set, Jack L. Cronenwett, 8th edition, 2014
50. **Cummings Otolaryngology, Head and Neck Surgery**, 3-Volume Set, Paul W. Flint, Bruce H. Haughey, 6th edition, 2014
51. **Bailey's Head and Neck Surgery: Otolaryngology** (2 volume set), Jonas Johnson, Fifth edition, 2013
52. **Kanski's Clinical Ophthalmology**, Brad Bowling, 8th edition, 2015
53. **Ophthalmology**, Myron Yanoff, Yanoff & Duker, 4th edition, 2013
54. **Campbell's Operative Orthopaedics**, Frederick M. Azar, 4-Volume Set, 13th edition, 2016
55. **Turek's Orthopaedics: Principles and Their Applications**, 7Ed 2 Vol Set (Hb 2016),
56. **Campbell - Walsh Urology**, Alan J. Wein, 11th edition, 2015
57. **Glenn's Urologic Surgery**, Sam D. Graham, 8th edition, 2015
58. **Miller's Anesthesia**, 2-Volume Set, Ronald D. Miller, 8th edition, 2015
59. **Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology**, John F. Butterworth, 6th edition, 2018
60. **Plastic Surgery: Indications and Practice**, Bahman Guyuron, Elof Eriksson, John A. Persing, 1 edition, 2009
61. **Grabb & Smith's Plastic Surgery**, Charles HM. Thorne, Geoffrey C. Gurtner, 7th edition, 2013

GÖKTEKİ YILDIZLAR kadar...

30 TUS boyunca İlk 10'da 203 kişi, İlk 50'de 971 kişi, İlk 100'de 1756 kişi BİZİMLE KAZANDI.

DÖNEM	TUS BİRİNCİLERİMİZ	İLK 10'da	İLK 50'de	İLK 100'de
ŞUBAT 2018	Dr. Furkan Emre SÖĞÜT	5 Kişi	36 Kişi	62 Kişi
AĞUSTOS 2017	Dr. Gizem PEHLİVAN	6 Kişi	33 Kişi	61 Kişi
NİSAN 2017	Dr. Gizem PEHLİVAN	8 Kişi	34 Kişi	52 Kişi
EYLÜL 2016		5 Kişi	30 Kişi	55 Kişi
NİSAN 2016	Dr. Ömer ÖNDER	7 Kişi	32 Kişi	58 Kişi
EYLÜL 2015	Dr. Sevtap ARSLAN	11 Kişi	41 Kişi	65 Kişi
NİSAN 2015	Dr. Ahmet Gürkan ERDEMİR	5 Kişi	37 Kişi	61 Kişi
EYLÜL 2014	Dr. Ezgi YILMAZ	7 Kişi	25 Kişi	57 Kişi
NİSAN 2014		9 Kişi	39 Kişi	76 Kişi
EYLÜL 2013	Dr. Cem ŞİMŞEK, Dr. Yasin SARIKAYA	10 Kişi	41 Kişi	71 Kişi
NİSAN 2013	Dr. İlker BOĞA	6 Kişi	32 Kişi	60 Kişi
EYLÜL 2012	Dr. Onur TAYDAŞ	6 Kişi	25 Kişi	55 Kişi
NİSAN 2012	Dr. İsmail M. KABAKUŞ	8 Kişi	30 Kişi	57 Kişi
EYLÜL 2011	Dr. Emine Deniz GÖZEN	9 Kişi	37 Kişi	73 Kişi
MAYIS 2011	Dr. Emre BAŞGÖZE	5 Kişi	21 Kişi	33 Kişi
ARALIK 2010		7 Kişi	35 Kişi	62 Kişi
NİSAN 2010		6 Kişi	35 Kişi	56 Kişi
EYLÜL 2009	Dr. Ali Fırat SARP	9 Kişi	34 Kişi	65 Kişi
NİSAN 2009	Dr. Ali ONAY	4 Kişi	27 Kişi	54 Kişi
EYLÜL 2008	Dr. Servet ALTAY, Dr. Kazım Serhan ÖZCAN	7 Kişi	36 Kişi	55 Kişi
NİSAN 2008		7 Kişi	33 Kişi	52 Kişi
EYLÜL 2007	Dr. Fulya YAYLACIOĞLU	9 Kişi	37 Kişi	65 Kişi
NİSAN 2007	Dr. Metin İBRAHİMOV, Dr. Rizvan İMAMALİYEV	8 Kişi	38 Kişi	67 Kişi
EYLÜL 2006	Dr. Sercan OKUTUCU	6 Kişi	34 Kişi	62 Kişi
NİSAN 2006	Dr. Türker BABUÇÇUOĞLU	5 Kişi	29 Kişi	57 Kişi
EYLÜL 2005	Dr. Esra GÜCÜK	5 Kişi	32 Kişi	58 Kişi
NİSAN 2005	Dr. Gökçen GÖKÇE	5 Kişi	25 Kişi	53 Kişi
EYLÜL 2004	Dr. Çağrı GÜVEN	6 Kişi	26 Kişi	56 Kişi
EYLÜL 2003	Dr. Erol TÜLÜMEN	5 Kişi	30 Kişi	52 Kişi
NİSAN 2003		7 Kişi	27 Kişi	47 Kişi
30 TUS	27 BİRİNCİ	203 Kişi	971 Kişi	1756 Kişi

İÇİNDEKİLER

PANKREAS HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

BÖBREK HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

ENDOKRİN SİSTEM HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

KADIN GENİTAL SİSTEM HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

ERKEK GENİTAL SİSTEM HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

MEME HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

KAS ve İSKELET SİSTEMİ HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

DERİ HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

OLASI BAZI HİSTOPATOLOJİ SORULARI

Son iki sınavdır mikroskobik ve makroskobik görüntüler eşliğinde patoloji soruları sorulduğu için, sorulması olası bazı resimli soruları kitabın en başında derledik. Lütfen kitabı bitirdikten sonra bir kez daha bu bölümü tekrar ediniz.

1. Yirmi beş yıldır tersanede çalışan 72 yaşında bir erkek hasta torasik tümör nedeniyle ölüyor. Otopsisinde akciğeri tümüyle saran plevral bir tümör saptanıyor. Ayrıca interstisyel pulmoner fibrozis ve multipl plevral plaklar da görülüyor. Akciğerde çok sayıda kahverenkli, boncuk şeklinde cisimler bulunuyor.



Yukardaki preparata göre bu hastada, tanımlanan kanserin patogenezi ile ilişkili olma olasılığı en yüksek ajan aşağıdakilerden hangisidir?

A) Asbestoz
B) Berilyum
C) Karbon
D) Silika
E) Tütün

Doğru cevap: A

Asbeste mesleki maruziyet, malign mezotelyoma gelişimi için risk yaratır. Malignite, maruziyetten 20-30 yıl sonra belirgin hale gelebilir. Asbest liflerinin inhalasyonu, dens bağ dokusu içeren interstisyel fibrozise ve plevral plaklara da neden olur. Asbest lifleri **protein** ve **demir** ile kaplıdır, bunlara **asbest cisimleri (demir pasına benzer)** denir.

Diğer seçenekler, demir pasına benzeyen cisim üretmezler veya mezotelyomaya neden olmazlar.

2. Gastrointestinal sistemi etkileyen familyal bir hastalığı bulunan 34 yaşında bir erkek hastanın kalın bağırsağının bir kısmı çıkarılmıştır. Cerrahi spesmen resimde gösterilmektedir.



Bu hasta, büyük olasılıkla aşağıdaki genlerden hangisinde bir germline mutasyon taşımaktadır?

A) APC
B) C-myc
C) DCC
D) p53
E) Ras

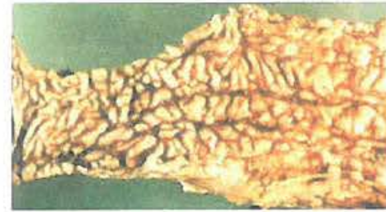
Doğru cevap: A

Resimde kolonda **adenomatöz polipozis koli (APC)** de denilen **familyal adenomatöz polipozis (FAP)** ile uyumlu çok sayıda adenom görülmektedir. Otozomal dominant kalıtımlı bu hastalık, kolorektal kanserlerin yaklaşık %1'ini oluşturur. Kolorektumda, özellikle rektosigmoid bölgede **çok sayıda (100'ün üstünde) adenomatöz polip** gelişimi ile karakterizedir. Bir tümör supresör gen olarak kabul edilen **APC genindeki** germline mutasyonlar FAP'den sorumludur.

Bu hastalarda kolon ve rektum karsinomu kaçınılmazdır ve ortalama başlama yaşı 40'tır.

Tümör supresör gen olarak kabul edilen DCC geni ('deleted in colon cancer'), genellikle kolorektal kanserlerde bulunmaz. Ras proto-onkogeninin aktive edici mutasyonları, kolonun tübüler adenomlarında erken dönemde meydana gelir.

3. Yirmi bir yaşında erkek hasta, akut intestinal obstrüksiyon semptomları ile acile getiriliyor. Ateşi 38°C, solunumu 25/dk ve kan basıncı 120/80 mmHg'dır. Fizik muayenede batın sağ alt kadranda bir kitle saptanıyor. Hasta daha sonra ameliyat oluyor ve terminal ileumdaki segmental lezyon çıkarılıyor. Cerrahi spesmen resimde gösterilmektedir.



Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Adenokarsinom
B) Karsinoid tümör
C) Crohn hastalığı
D) Psödomembranöz kolit
E) Ülseratif kolit

Doğru cevap: C

Crohn hastalığı; sindirim sisteminin herhangi bir bölümünü etkileyebilen transmural, kronik inflamatuar bir hastalıktır. Özellikle distal ince bağırsakta, nadiren sağ kolonda görülür. Terminal ileumu tuttuğu zaman terminal ileit veya rejyonel ileit; kolonu etkilediği zaman granülomatöz kolit olarak adlandırılır. Atlayıcı lezyonlar sıktır. Etkilenen mukoza; **lineer ülserasyonlar** ve **arada kalan sağlam dokunun** ödem ve inflamasyonuna bağlı olarak **karakteristik 'kaldırım taşı' görüntüsündedir (Resim).**

Diğer seçeneklerde bu vakada görülen karakteristik kaldırım taşı morfolojisi gözlenmez.

4. On beş yaşında erkek çocukta 2 aydır yorgunluk, karın ağrısı, gözlerinde ve cildinde sarılık şikayetleri bulunuyor. Fizik muayenede ellerinde tremor, koordinasyon eksikliği ve hafif sarılık gözleniyor. Oftalmik muayenenin sonuçları resimde gösteriliyor.



Bu hastada büyük olasılıkla aşağıdaki elementlerden hangisinin dokuda aşırı birikimi ile ilişkili doğuştan bir metabolizma kusuru vardır?

A) Bakır
B) Demir
C) Kurşun
D) Magnezyum
E) Cıva

Doğru cevap: A

Wilson hastalığı, fazla **bakırın** karaciğer ve beyinde biriktiği **otozomal resesif** bir hastalıktır. Genç insanlarda kronik hepatit, siroza neden olur. **Kayser-Fleischer halkaları** denilen oküler lezyonlar, iristeki **Descemet membranında** bakır birikimini temsil eder. Ekstrapiramidal nörolojik semptomlar (koordinasyon eksikliği ve tremor gibi) **korpus striatumdaki** dejeneratif değişiklikler ile ilişkilidir.

5. Otuz sekiz yaşında erkek hasta yan ağrısı ile başvuruyor ve idrarında kan pıhtısı tanımlıyor. Fizik muayenede bilateral yan ve karın kitlesi saptanıyor. Laboratuvar tetkikinde kan üre azotu (BUN) ve kreatinin yüksekliği saptanıyor. İdrar analizinde hematüri, proteinüri ve oligüri gözleniyor. BT'de böbreklerde bilateral masif büyüme görülüyor. Hastada daha sonra son dönem böbrek hastalığı gelişiyor ve renal transplant yapılıyor. Cerrahi sırasında hastanın böbrekleri çıkarılıyor. Cerrahi spesmen resimde gösterilmektedir.



Bu hastada <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı
B) Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı
C) Hidronefroz
D) Medüller sünger böbrek
E) Multikistik renal displazi

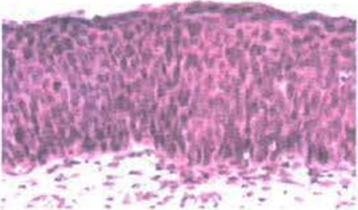
Doğru cevap: A

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, renal parenkimde multikistik büyüme ile karakterize sık görülen bir konjenital hastalıktır. Çoğu vakaya, **polisistini** kodlayan **polikistik böbrek hastalığı 1 genindeki** mutasyonlar neden olur. Hastaların yarısında sonunda son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Çoğu hastada klinik belirtiler **dördüncü dekadda** ortaya çıkar, bu nedenle erişkin polikistik böbrek hastalığı da denir. Semptomlar bel bölgesinde ağırlık hissi, bilateral yan ve karın kitlesi ve idrarda kan pıhtılarını içerir. Azotemi sıktır ve hastaların yarısında birkaç yılda üremiye (klinik renal yetmezlik) ilerler.

Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı infantlarda görülür.

Hidronefrozda, multipl kistler olmaz. Medüller sünger böbrek, multipl küçük kistler içerir. Multikistik renal displazi, genellikle unilateraldir.

6. Otuz altı yaşında bir kadın hastanın Pap smear'i anormal olarak değerlendiriliyor. Servikal biyopside epitelin tüm kalınlığı boyunca maturasyon kaybı ile atipik skuamöz hücreler gözleniyor. Bazal membranın korunduğu görülüyor.



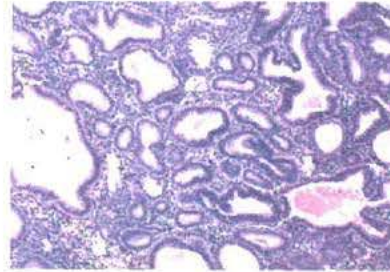
Bu hastada <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Berrak hücreli adenokarsinom
B) İnvaziv skuamöz hücreli karsinom
C) Hafif displazi (servikal intraepitelyal neoplazi (CIN)-1)
D) Şiddetli displazi (CIN-3)
E) Transformasyon zonunda skuamöz metaplazi

Doğru cevap: D

Servikal intraepitelyal neoplazide (CIN), skuamöz epitelin normal maturasyonu bozularak sellülarite, diferansiyasyon, polarite, nükleer özellikler ve mitotik aktivitede morfolojik değişiklikler olur. CIN-1'de (hafif dispazi), en belirgin değişiklikler epitelin alt 1/3'ünde görülür. Ancak, bu vakada anormal hücreler epitelin tüm kalınlığı boyunca bulunmaktadır. CIN-2'de (orta derece displazi), anormal hücresel değişiklikler epitelin 2/3'üne kadar görülür. **CIN-3,** şiddetli displazi ve karsinoma in situ (CIS) ile eşanlamlıdır; **epitelin tüm kalınlığı boyunca** maturasyon kaybı ile atipik hücreler gözlenir. İnvaziv karsinom'da, neoplastik hücreler bazal membranı aşarak çevreye yayılır.

7. Diyabet ve düzenli kontrol edilmeyen hipertansiyon öyküsü bulunan 45 yaşında obez bir kadın hastanın, 3 aydır artmış menstrüel kanama şikayetleri bulunmaktadır. Endometrial biyopsisi resimde gösterilmektedir.



Bu hastada, aşağıdakilerden hangisi <u>büyük olasılıkla</u> endometrial hiperplazinin patogenezinden sorumludur?

A) Artmış östrojen stimülasyonu
B) Ekzojen progestasyonel ajanlara maruziyet
C) Kronik endometrit öyküsü
D) Oral kontraseptif kullanımı öyküsü
E) Prenatal dietilstilbestrol maruziyeti

Doğru cevap: A

Endometrial hiperplazi ve adenokarsinom, sıklıkla endojen veya ekzojen **artmış östrojen** ile ilişkilidir. Örneğin endometrial hiperplazi; anovulatuar siklus, polikistik over sendromu, östrojen üreten bir tümör veya obesite sonucu gelişebilir. Bu gibi durumlarda, tedavi primer hastalıkta östrojenik stimülasyonu azaltmayı amaçlar. Diğer seçeneklerde, endometrial hiperplaziye veya karsinoma yatkınlık yoktur.

8. Otuz üç yaşında menorajisi bulunan bir kadın hasta, 6 aydır artan halsizlik öyküsü ile başvuruyor. Tam kan sayımında hipokromik mikrositer anemi saptanıyor. Pelvik muayenede uterusta multipl kitleler belirleniyor. Histerektomi uygulanıyor ve uterus duvarında keskin sınırlı etsi tümör görülüyor.



Aşağıdakilerden hangisi bu hastada vajinal kanama ve aneminin <u>en olası</u> nedenidir?

A) Adenomiyozis
B) Servikal kanser
C) Endometrial karsinom
D) Endometriozis
E) Uterin leiomyom

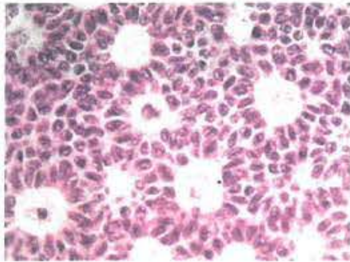
Doğru cevap: E

Leiomyom, düz kas kökenli benign bir tümördür. Bu tümörler, 20 yaşından önce nadirdir ve çoğu menopozdan sonra geriler.

Östrojen, leiomyomların büyümesini arttırır ancak oluşumunu başlatmaz. Makroskopik olarak leimyomlar **düzgün sınırlı, soluk gri renkli, helezonik ve kapsülsüz** görünümdedir.

Çoğu leiomyom intramuraldir, fakat bazıları submukozal, subserozal veya saplı olabilir. Submukozal leiomyomlar, yüzeyindeki incelmiş endometriumun ülserasyonuna bağlı olarak kanamaya neden olabilir.
Adenomiyozis, belirgin bir kitle yapmaz. Endometrial karsinom, leiomyomdan çok daha az görülür.

9. Elli yaşında bir kadın hasta, 1 aydır aralıklı vajinal kanama öyküsü ile başvuruyor. Pap smear'i normaldir. Pelvik muayenede sol adneksiyal kitle saptanıyor. Küretaj materyalinde atipisiz kompleks hiperplazi gözleniyor. Abdomen BT'de sol overde 5 cm kitle görülüyor. Hastaya histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi uygulanıyor. Ovarian kitlenin histolojik görüntüsü resimde gösterilmektedir.



Bu hasta için aşağıdakilerden hangisi en olası patolojik tanıdır?

A) Disgerminom
B) Endometrioid karsinom
C) Granüloza hücreli tümör
D) Müsinöz kistadenokarsinom
E) Sertoli-Leydig hücreli tümör

Doğru cevap: C

Granüloza hücreli tümör, overin **östrojen sekresyonu** ile ilişkili prototipik fonksiyonel neoplazmıdır. Seks kord stromal hücrelerden kaynaklanır. Granüloza hücreli tümörlerin çoğu menopozdan sonra görülür. Juvenil formu, çocuklarda ve genç kadınlarda görülür; farklı klinik ve patolojik özelliklere sahiptir (hiperöstrojenizm ve erken puberte).

Mikroskopik olarak, tümör hücreleri **santral bir boşluk çevresinde gelişigüzel dağılarak (Call-Exner cisimleri) karakteristik folliküler paterni (şekle bakınız)** oluşturur.

Granüloza hücreli tümör'lerin ¾'ü östrojen salgılar. Sonuç olarak, endometrial hiperplazi yaygın bir başvuru bulgusudur. Granüloza hücreli tümör saptanamadan kalır ise, endometrial hiperplazi endometrial adenokarsinoma ilerleyebilir.

Sertoli-Leydig hücreli tümörler tipik olarak zayıf androjenleri salgılar. Diğer seçenekler, hormon salgılamaz.

10. Yirmi yaşında bir kadın hastanın pelvik muayenesinde sağ overde 5 cm çapında kistik kitle saptanıyor. Radyolojik olarak kitlede fokal kalsifikasyonlar görülüyor. Tümör çıkarılıyor. Cerrahi spesmen resimde gösterilmektedir.



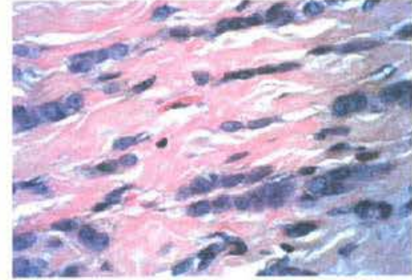
Bu hasta için aşağıdakilerden hangisi en olası tanıdır?

A) Disgerminom
B) Matür teratom
C) Müsinöz kistadenom
D) Seröz kistadenokarsinom
E) Teratokarsinom

Doğru cevap: B

Matür teratom, somatik yapılara farklılaşan **germ hücreli** bir tümördür. %90'dan fazlası **deri, sebasöz bezler ve kıl follikülleri** içerir. Tümörlerin yarısında **düz kas, ter bezleri, kıkırdak, kemik, diş ve solunum yolu epiteli** bulunur. Bağırsak, **tiroid ve beyin dokuları** daha az sıklıkla görülür. Teratokarsinom, immatür embriyonik dokular ve malign kök hücreler içerir.

11. Elli iki yaşında kadın hasta, 3 aydır var olan memede palpabl kitle öyküsü ile başvuruyor. Fizik muayenede sağ meme üst dış kadranda 1 cm çaplı nodül saptanıyor. Biyopside yuvarlak nükleuslu, belirgin nükleollü küçük küboidal hücreler görülüyor. Hücreler, bağ dokusu içerisinde tek hücre kolonları halinde dizilim gösteriyor.



Yukardaki preparata göre bu tümör için aşağıdakilerden hangisi en uygun tanıdır?

A) Duktal karsinoma in situ
B) Medüller karsinom
C) İnvaziv lobüler karsinom
D) Lobüler karsinoma in situ
E) İnvaziv duktal karsinom, tübüler tip

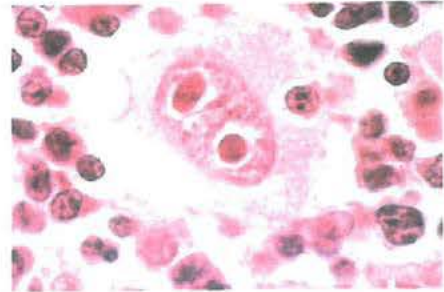
Doğru cevap: C

İnvaziv lobüler karsinom, en sık ikinci invaziv meme karsinomudur.

Mikroskopik olarak, klasik invaziv lobüler karsinom stromal lifleri infiltre eden malign tek hücre dizilerinden oluşur; bu özellik **'indian file'** olarak isimlendirilir **(şekle bakınız)**.

İnvaziv karsinomların %25'i, hem duktal hem lobüler karsinom özellikleri taşır. Lobüler kasinoma in situ bir lobül ile sınırlıdır. İnvaziv duktal karsinom, invaziv lobüler karsinom ile ortak özellikler içerebilir, fakat genellikle tubüler yapılardan oluşur. Medüller karsinomda sinsityel tümör hücrelerinin çevreleyen yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu ile karakterizedir.

12. Yirmi yedi yaşında erkek hasta 8 haftalık ateş, titreme, kaşıntı ve gece terlemesi şikayetleri ile başvuruyor. 2 ay önce soğuk algınlığına benzer bir hastalık geçiriyor. Diğer belirtiler geçtikten sonra öksürük birkaç hafta daha devam ediyor. Fizik muayenede sağ supraklavikuler bölgede lokalize orta derece büyümüş, sert ve ağrısız lenf nodları saptanıyor. Lenf nodu biyopsisi resimde gösterilmektedir.



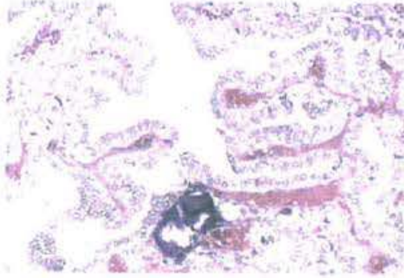
Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Akut myeloid lösemi
B) Burkitt lenfoma
C) Hodgkin lenfoma
D) İnfeksiyöz mononükleoz
E) Lenfoblastik lenfoma

Doğru cevap: C

Resimde Reed-Sternberg hücresi görülmektedir. İnflamatuar zemindeki bu büyük atipik mononükleer ve multinükleer hücreler, Hodgkin lenfomanın diagnostik özelliğidir. Hastaların çoğu lenfadenopati ile başvurur. Gece terlemesi, ateş ve vücut ağırlığının %10'unu aşan kilo kaybı semptomları görülür. Hastalık ilerledikçe kaşıntı ortaya çıkar.

13. Otuz iki yaşında kadın hasta boyun sol tarafında soliter, ağrısız bir nodül ile başvuruyor. Tiroid fonksiyon testleri normal sınırlar içerisindedir. Kitlenin biyopsisinde neoplastik epitelyal hücreler ve konsantrik kalsifikasyon görülüyor.



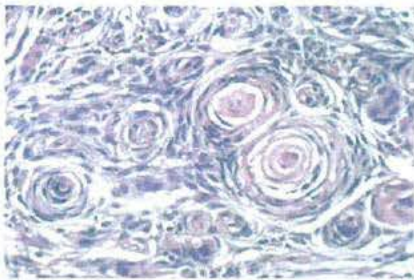
Yukarıdaki resme göre bu tiroid tümörünün en olası tanısı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Anaplastik karsinom
B) Folliküler karsinom
C) Medüller karsinom
D) Papiller karsinom
E) Tiroid adenomu

Doğru cevap: D

Tiroidin papiller karsinomu tüm yaşlarda en sık gözlenen tiroid malignitesidir. Bölgesel lenf nodlarına metastaz yapmaya yatkındır fakat uzak metastazları nadirdir. Genellikle cerrahi ile tedavi edilir. Histolojik olarak, **berrak nükleuslu** neoplatik kolumnar epitel ile döşeli **papiller yapılar**dan oluşur. **Psammom cisimleri** belirgindir. Psammom cisimleri ve berrak nükleus diğer seçeneklerdeki tümörlerin özelliği değildir.

14. Kırk beş yaşında kadın hasta jeneralize nöbet sonrası acile getiriliyor. Direkt kafa grafisinde litik kemik lezyonları saptanıyor. Tam kan sayımı normaldir. Kafatasının bir kısmı kitle ile birlikte çıkarılıyor. Cerrahi spesmenin mikroskopisi resimde gösterilmektedir.



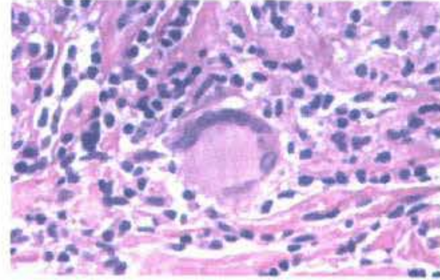
Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Glioblastom
B) Hemanjioblastom
C) Medülloblastom
D) Menenjiom
E) Oligodendrogliom

Doğru cevap: D

Menenjiomlar, araknoidin meningotelyal hücrelerinden gelişen intrakranial tümörlerdir. Komşu beyin dokusuna bası ile semptomlar oluşur. Primer intrakranial neoplazmların %20 kadarını oluşturur. Herhangi bir intrakranial bölgede oluşabilir, fakat en sık serebral hemisferlerin parasagittal bölgeleri, olfaktör yarık ve lateral sfenoid kanatta görülür. Makroskopik olarak menenjiomların çoğu değişken boyutlarda **iyi sınırlı, sert** ve **kabarık kitleler** şeklinde görünür. Menenjiomların histolojik özelliği, meningotelyal hücrelerin **girdapsı pattern**idir.

15. Otuz yedi yaşında AİDS'li bir erkek hasta, 3 haftadır göğüs ağrısı ve nefes darlığı öyküsü ile hastaneye başvuruyor. Akciğer grafisinde bilateral nodülariteler görülüyor. BT eşliğinde akciğer biyopsisi resimde gösterilmektedir.



Resmin ortasındaki multinükleer hücre, büyük olasılıkla aşağıdaki inflamatuar hücrelerin hangisinden türemiştir?

A) Bazofil
B) Kapiller endotelyal hücreler
C) Makrofaj
D) Miyofibroblast
E) Düz kas hücreleri

Doğru cevap: C

Granülomlar, makrofajların sitoplazmik füzyonu ile oluşan **multinükleer dev hücre** ve **epiteloid hücre** topluluklarıdır. Nükleuslar hücrenin periferinde **at nalı** şeklinde dizildiği zaman, **Langhans tipi** dev hücre adını alır (Resimdeki gibi). Sıklıkla multinükleer dev hücrenin sitoplazmasında, yabancı bir patojenik ajan bulunur.

Diğer hücreler multinükleer dev hücre oluşturmaz.

16. Kırk yaşında kadın hasta, sağ kulak memesinde ağrısız bir lezyon ile başvuruyor. 4 ay önce kulaklarının delindiğini söylüyor.



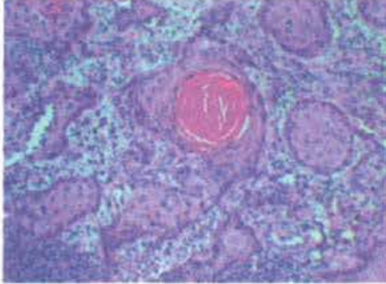
Aşağıdakilerden hangisi bu lezyonun patogenezini en iyi açıklar?

A) Düz kas hücrelerinin klonal büyümesi
B) Aşırı granülasyon dokusu oluşumu
C) Kapiller endotelyal hücrelerde artan büyüme
D) Ekstrasellüler matriks proteoglikanlarının yapımında artma
E) Kollajen oluşumunda maturasyonun durması

Doğru cevap: E

Keloid, hasarlı bölgede gelişen abartılı bir skar dokusudur ve eksizyondan sonra tekrar gelişir. Koyu tenli insanlarda, açık tenli olanlara göre daha sık keloid görülür. Keloid, iyileşme sürecinde **maturasyonun durduğunu** düşündüren tip 3 kollajenin, tip 1 kollajene oranında değişiklikler ile karakterizedir. Keloid ve hipertrofik skarda maturasyon durmasını destekleyen başka bir açıklama ise, bu lezyonlarda **fibronektinin** aşırı ekspresyonudur. Diğer seçenekler, keloidin patogenezini açıklamaz.

17. Altmış yaşında erkek hasta 4 aydır kilo kaybı, hırıltılı solunum ve nefes darlığı şikayetleri ile başvuruyor. 40 yıldır günde 2 paket sigara içiyor. Anamnezinde geçmişte amfizem ve kronik bronşit öyküsü saptanıyor. Direkt grafisinde sol akciğerde 10 cm kitle görülüyor. Bronkoskopide sol ana kök bronşunda obstrüksiyon saptanıyor ve biyopsi alınıyor.



Bu biyopsinin immünohistokimyasında aşağıdaki tümör belirteçlerinden hangisinin <u>büyük olasılıkla</u> kuvvetli ekspresyonu görülür?

A) Alfa-fetoprotein
B) Kalretinin
C) Karsinoembriyonik antijen
D) Sitokeratinler
E) Sinaptofizin

Doğru cevap: D

Tümör belirteçleri, vücut sıvılarında veya hücrelerde saptanabilen malign neoplazmların ürünleridir. Yararlı tümör belirteçleri immünglobulinler, fetal proteinler, enzimler, hormonlar ve hücre iskelet proteinleridir. Karsinomlar, ara filament olan **sitokeratinleri** düzenli olarak ekprese ederler. **Alfa-protein,** yolk sak karsinom ve hepatosellüler karsinom için bir belirteçtir. **Kalretinin,** mezotelyoma için kullanılan bir belirteçtir. **Karsinoembriyonik** antijen, kolon karsinomu ve diğer birçok kanser için bir belirteçtir. **Sinaptofizin,** akciğerin küçük hücreli karsinomu gibi nöroendokrin tümörler için bir belirteçtir.

18. Abdominal anevrizma nedeniyle ameliyat olan 60 yaşında bir erkek hastada, iyileşme döneminde aniden akut göğüs ağrısı gelişiyor ve hasta ölüyor. Otopside, sağ ve sol pulmoner arter bifurkasyonunda tromboemboli saptanıyor.



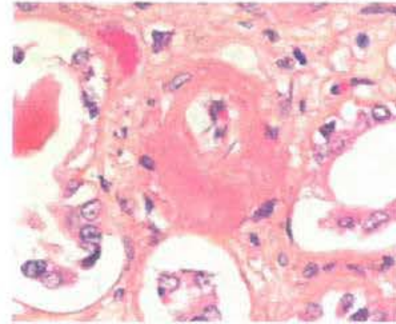
Bu hastada, pulmoner embolinin <u>en olası</u> nedeni aşağıdakilerden hangisidir?

A) Bakteriyel endokardit
B) Komplike aterosklerotik plak
C) Derin ven trombozu
D) Paradoksal emboli
E) Sağ ventriküler mural trombus

Doğru cevap: C

Hospitalizasyonun en trajik komplikasyonlarından biri, iyileşme dönemindeki hastanın ani ölümüdür. Bu felaketin nedeni, sıklıkla **derin ven trombozu** nedenli masif **pulmoner embolidir.** Büyük bir emboli, ana pulmoner arter bifurkasyonunda takılabilir ve her iki akciğere kan akımı durur. Pulmoner arteryel ağacın yarısından fazlasının akut tıkanması ile hastada ciddi hipotansiyon gelişir ve hasta dakikalar içinde ölebilir.

19. Tip 2 diyabeti ve hipertansiyonu bulunan 50 yaşında bir kadın hastaya kronik böbrek yetmezliğini değerlendirmek için böbrek biyopisisi yapılıyor.



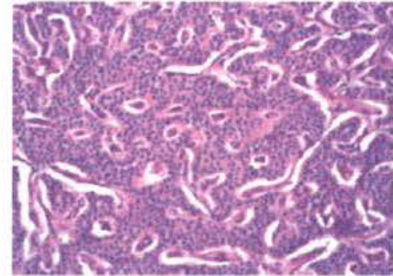
Yukarıdaki mikroskopik resme göre <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Hyalin arterioloskleroz
B) Poliarteritis nodoza
C) Mönckeberg medial skleroz
D) Papiller nekroz
E) Kimmelstiel-Wilson hastalığı

Doğru cevap: A

Hyalin arterioloskleroz, arteriyollerin eozinofilik görünümde bazal membran materyali ve plazma proteinlerinin birikimi ile karakterize kalınlaşmasıdır. Diyabeti veya uzun süreli hipertansiyonu olan hastalarda gözlenir.

20. Elli beş yaşında erkek hasta son 3 aydır göğüs ağrısı, kanlı balgam ve kilo kaybı şikayetleri ile başvuruyor. Yüksek rezolüsyonlu BT'de sağ ana bronşu çevreleyen ve bronşun lümenini daraltan kitle saptanıyor. Açık akciğer biyopsisinin histolojisi resimde gösterilmektedir. Ayrıca elektron mikroskopisinde tümör hücrelerinde çok sayıda nöroendokrin granülleri görülüyor.



Bu hastada <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Adenokarsinom
B) Bronkioloalveoler karsinom
C) Karsinoid tümör
D) Büyük hücreli karsinom
E) Skuamöz hücreli karsinom

Doğru cevap: C

Karsinoid tümörler, tüm primer akciğer kanserlerinin %2'sini oluşturur. Karsinoid tümörle, en sık ana bronş duvarında gözlenir ve lümene doğru çıkıntı yapar. Bu tümörler, **organoid büyüme paterni** ve **uniform sitolojik** özellikler ile karakterizedir. Karsinoid tümörlerde, **Kulchitsky** hücrelerindekine benzer nöroendokrin diferansiyasyon görülür. Hastaların yarısı tanı anında asemptomatiktir, fakat hastaların %20'sinde bölgesel lenf nodu metastazı gelişir. **Atipik karsinoidler** daha agresif davranış sergiler.

Nöroendokrin özellikler diğer seçeneklerdeki tümörlerde yoktur.

21. Otuz iki yaşındaki Afrikalı kadın hasta, 4 aydır sağ ayağında şişlik nedeniyle başvuruyor (Hasta resimde gösterilmektedir). Laboratuvar bulguları, parazitik bir infeksiyonu düşündürmektedir.



Bu hastanın bacağındaki yumuşak doku şişliğine, en büyük olasılıkla aşağıdaki durumların hangisi neden olmuştur?

A) Konjestif kalp yetmezliği
B) Derin ven trombozu
C) Böbrek hastalığı
D) Karaciğer hastalığı
E) Lenfatik obstrüksiyon

Doğru cevap: E

Bu hastada inguinal lenf nodunda **fil hastalığı**na neden olan **filaryal solucan** infeksiyonu bulunmaktadır. Normal şartlar altında interstisyel aralıktan, vasküler yataktan emilen sıvıdan daha fazla sıvı süzülür. Bu fazla intestisyel sıvı, lenfatikler ile ortadan kaldırılır. Lenfatik akımın obstrüksiyonu, lokalize ödem gelişimine yol açar. Lenfatik kanallar malign neoplazmlar, inflamasyon veya radyasyon sonucu gelişen fibrozis ve cerrahi ablasyon nedeniyle tıkanabilir.

Filaryal solucanlar ile gelişen inflamatuar yanıt, skrotum veya ekstremitelerde masif lenfödem oluşturan lenfatik obstrüksiyon ile sonuçlanabilir (Fil hastalığı). Lenfatik ödem, yüksek protein içeriği nedeniyle, diğer ödem formlarından farklıdır. Çünkü lenf, proteinler ve interstisyel hücrelerin, dolaşıma tekrar döndüğü bir araçtır.

Konjestif kalp yetmezliği, böbrek ve karaciğer hastalığı; jeneralize noninflamatuar ödeme neden olabilir, fakat şişlik bilateraldir. Derin ven trombozu hassasiyet ve şişlik meydana getirmesine rağmen, fil hastalığına neden olmaz.

22. Elli sekiz yaşında kadın hasta hipovolemik şok nedeniyle ölüyor. Otopsideki midenin görüntüsü resimde gösterilmektedir.



Ölmeden önce bu hastada büyük olasılıkla aşağıdakilerden hangisi gelişmiştir?

A) Disfaji
B) Gastrik asit hipersekresyonu
C) Melena
D) Steatore
E) Varis kanaması

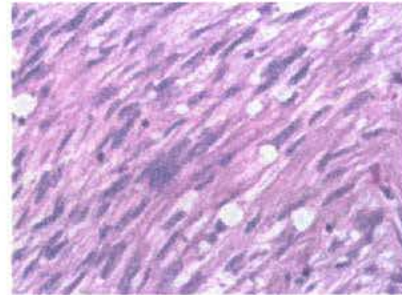
Doğru cevap: C

Mide ve duodenumun **peptik ülseri**, batı ülkelerinde populasyonun %10'unda hayatlarının bir döneminde sık görülmesi beklenen bir hastalıktır.

Peptik ülserler makroskopik olarak kenarları yüksek ortası krater görünümünde boşluk oluşturan yuvarlak yapılar şeklinde görünür. Arterlerde erozyon, kanamaya ve demir eksikliğine neden olur.

Melena, üst gastrointestinal sistem kaynaklı kanın, gastrik sıvılar tarafından işlenmesi ile oluşan siyah katranlı dışkıya verilen isimdir. Melena, çoğunlukla **kronik peptik ülserli** hastalarda görülür. Duodenal ülserlerin tersine, gastrik ülserli hastaların çoğunda, gastrik asid sekresyonu normaldir veya azalmıştır.

23. Elli beş yaşında kadın hastada karın ağrısı ve katranlı dışkı şikayetleri bulunuyor. Üst endoskopide midede sert, düzgün yüzeyli, sarı renkli submukozal ülsere kitle görülüyor. Alınan biyopside vakuolize sitoplazmalı iğsi hücreler gözleniyor. Kitle çıkarılıyor, cerrahi spesmenin mikroskopik görünümü resimde gösterilmektedir.



Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Gastrik adenokarsinom
B) Gastrik lenfoma
C) Tübüler adenom
D) Peptik ülser
E) Gastrointestinal stromal tümör (GİST)

Doğru cevap: E

GİST'ler Cajal hücrelerinden gelişir. Tüm gastrointestinal sistemde mezenkimden gelişen stromal tümörlerin büyük çoğunluğunu oluşturur. Gastrik GİST'ler genellikle submukozaldir ve sağlam mukoza ile örtülüdür. Mikroskopik olarak, tümörde vakuolize **sitoplazmalı iğsi hücreler** görülür. GİST'lerin düşük malign potansiyeli olduğu düşünülür, bu nedenle GİST'ler cerrahi olarak çıkarılır.
Gastrik adenokarsinom, sıklıkla iğsi hücreli morfolojiye dediferansiye olmaz.

24. Altmış yaşında kadın hasta bir sabah araba sürerken resimde görülen değişikliği farkediyor. Ağrı ve uyuşukluk da hissediyor. Sıcak ofis binasına girdikten 20 dakika sonra bu problemler ortadan kayboluyor.



Hangi patolojik süreç büyük olasılıkla bu bulgulara yol açmaktadır?

A) Kalsifikasyon
B) Hipertansiyon
C) Tromboz
D) Vaskülit
E) Vazokonstriksiyon

Doğru cevap: E

Resimde, altta yatan bir hastalık olmaksızın primer bir aşırı vazokonstriksiyon olan **Raynaud fenomeni** ve bu fenomeni temsil eden 'kırmızı, mavi ve beyaz' değişiklikler gösterilmektedir. Yaşlılarda, otoimmün hastalık gibi altta yatan neden araştırılmalıdır. Hiperviskozite bu fenomene neden olabilir. Muhtemel nedeni vazomotor hiperreaktivitedir.

Kalsifikasyon içeren medial kalsifik skleroz, el veya ayaklardakinden daha büyük olan orta müsküler arterleri tutma eğilimindedir; sıklıkla radyografide saptanan insidental bir bulgudur. Hipertansiyon belirgin vazokonstiksiyonu değil aterosklerozu tetikleyebilir. Trombozun çok hızlı bir şekilde gelişip geçmesi mümkün değildir. Aynı şekilde vaskülit de gelip geçici bir fenomen değildir.

25. Dilate kardiyomiyopatisi ve kalp yetmezliği olan 44 yaşında bir erkek hastada, sol atrial mural tromboz ve hematüri ile ortaya çıkan resimdeki komplikasyon gelişiyor.



Aşağıdakilerden hangisi bu komplikasyonu <u>en iyi</u> tanımlar?

A) Abse
B) İskemik infarkt
C) Likefaksiyon nekrozu
D) Multiorgan yetmezliği
E) Venöz tromboz

Doğru cevap: B

Resimde orta çaplı bir arteryel tromboembolinin, periferal renal arter dalını tıkaması sonucu gelişen renal korteksin **soluk iskemik infarktı** gösterilmektedir. İnfarkt çoğu parenkimal organda tipik olarak kama şeklindedir, çünkü minimal kollateral dolaşım bulunmaktadır.

Abse bir likefaktif nekroz çeşididir, infeksiyon ile ilişkili olarak lokalize nötrofil topluluğu oluşur. Sarı renkli olabilir, genellikle yuvarlaktır.

Likefaksiyon nekrozu beyin dokusunda beyin arteryel oklüzyonu sekonder gelişen nektoz tipidir. Multiorgan yetmezliği şok ile gelişir ve tüm organlarda multi iskemiler meydana gelir. Venöz tromboz hemorajik infarktlar oluşturma eğilimindedir.

26. Altmış dokuz yaşında kadın hasta son bir yılda yaklaşık 10 kilo kaybı ve giderek artan halsizlik şikayetleri mevcuttur. Hasta masif pulmoner emboli nedeniyle ölüyor. Otopside karaciğerin makroskopik görünümü resimde gösterilmektedir.



Aşağıdakilerden hangisi karaciğerdeki lezyonların <u>en olası</u> tanımıdır?

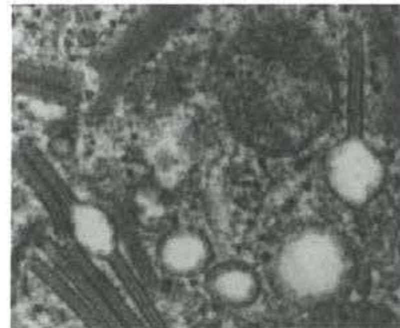
A) İnvaziv anjiosarkom
B) Hepatosellüler karsinom
C) Lösemik infiltrasyon
D) Metastatik adenokarsinom
E) Multifokal hepatik adenom

Doğru cevap: D

Resimde karaciğerde değişik boyutlarda krem renkli **multipl metastatik lezyon** görülmektedir. Primer tümör büyük bir olasılıkla kolon, pankreas ve mide gibi karın bölgesi adenokarsinomlarıdır. Tromboembolizm, paraneoplastik sendrom gibi hiperkoagulabilite durumunu düşündürür.

Anjiosarkomlar karaciğerde nadirdir. Primer bir malignite multipl kitleler şeklinde değil, tipik olarak tek bir kitle olarak görülür. Hepatik adenomlar nadiren multipldir. Hepatosellüler karsinomlarda satellit nodüller olabilir ancak resimde görülen yaygın nodüller metastaz için daha karakteristiktir. Lösemik infiltasyonda büyük kitle lezyonları gözlenmez.

27. Dokuz yaşında bir erkek çocuğun son 15 gündür ateşi vardır. Geçen yıl birçok kez otitis media tanısı konarak tedavi edilmiştir. Fizik muayenesinde hafif lenfadenopati ve hepatosplenomegali bulunmaktadır. Cildinde yaygın kabuklu papülleri mevcuttur. Kranial BT'de mastoid kemikte 4 cm çapında osteolitik kitle saptanmıştır. Kitleden biyopsi alınmıştır. Elektron mikroskopisi resimde gösterilmektedir.



Bu hastada <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

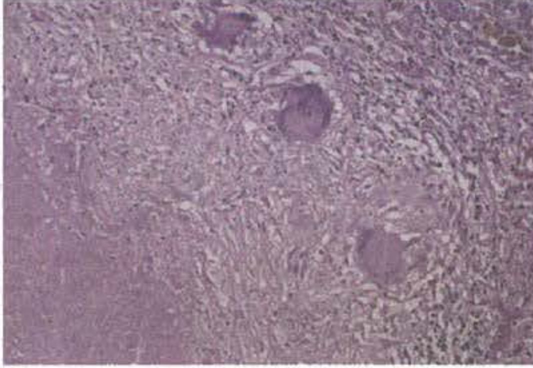
A) Akut lenfoblastik lösemi
B) Tüberküloz
C) Hodgkin lenfoma
D) Langerhans hücreli histiyositoz
E) Multipl myelom

Doğru cevap: D

Resimde **Langerhans hücreli proliferasyonlarda** karakteristik olarak görülen **tenis raketi** şeklindeki **Birbeck granülleri** gösterilmektedir. Bu vakada, deri döküntüleri, organomegali ve mastoid lezyonu; multipl organ infiltrasyonunu düşündürmektedir. Tanı çoğunlukla çocuklarda görülen bir hastalık olan **multifokal Langerhans hücreli histiyositozdur.** Bu vakaların yarısında ekzoftalmus bulunur, hipotalamus ve hipofiz sapının tutulumu **diyabetes insipidus**a neden olur; buna **Hand-Schüller-Christian** hastalığı denir.

Çocuklarda akut lenfoblastik lösemi, iliği tutabilir fakat deri veya kemik lezyonları görülmez. Tüberkülozda kemik destrtrüksiyonu yapan granülomatöz hastalık görülebilir fakat granülomlarda epiteloid makrofajlarda Birbeck granülleri bulunmaz. Hodgkin lenfoma genç erişkinlerde görülür, fakat deri veya kemik lezyonları görülmez. Myelom kemik lezyonları yapan bir erişkin hastalığıdır, deri lezyonları görülmez.

28. Kırk altı yaşındaki kadın hastanın rutin fizik muayenesinde dikkate değer bir bulgu görülmemiştir. Tüberkülin deri testi pozitiftir. Akciğer grafisinde, sağ üst lobda kalsifikasyon içermeyen 3 cm çapında soliter bir kitle saptanmıştır. Kitle kama eksizyon ile çıkarılmıştır. Lezyonun mikroskopik görünümü resimde gösterilmektedir.



Bu hastalık için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

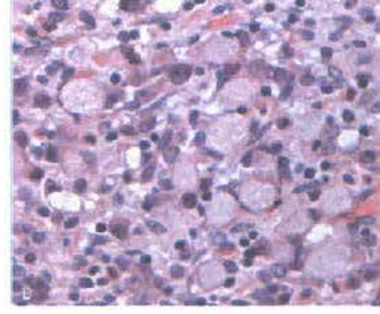
A) Mycobacterium tuberculosis infeksiyonu
B) Nekrotizan granülomatöz vaskülit
C) Az diferansiye adenokarsinom
D) Staphylococcus aureus absesi
E) Tromboembolizm ve infarkt

Doğru cevap: A

Resmin sol alt tarafında, **kazeöz nekrozu** temsil eden **pembe amorf** doku görülmektedir. Granülomun kenarında **epiteloid hücreler** ve **Langhans dev hücreleri** bulunmaktadır. Kazeöz granülomatöz inflamasyon, Mycobacterium tuberculosis infeksiyonu için çok tipiktir. Kalsifikasyon, bu kitlenin eski bir granülom olduğunu belirlemede yardımcı olabilirdi.

Nekrotizan vaskülitte tek bir nodül olası değildir. Karsinomda santral nekroz görülebilir ve kitleyi oluşturan atipik pleomorfik hücreler bulunmalıdır. Pulmoner infarktta yaygın hemoraji olmalıdır. Akciğer absesinde debris ve nötrofil lökositler ile doku likefaktif nekroz alanı görülmelidir.

29.



Yukarıdaki resimde izlenen gastrik karsinom tipinde bulunan <u>en karakteristik</u> moleküler değişiklik aşağıdakilerden hangisidir?

A) WNT yolağında mutasyon
B) TGF gen mutasyonu
C) APC gen mutasyonu
D) P53 mutasyonu
E) E-cadherin gen mutasyonu

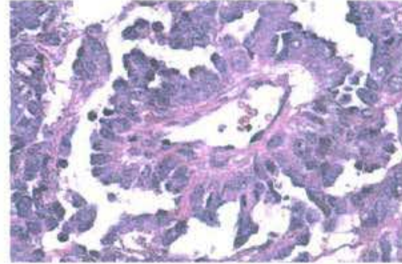
Doğru cevap: E

Resimde izlenen mide biyopsi kesitinde tümör hücreleri geniş sitoplazmalı ve perifere sıkışmış atipik nükleuslardan oluşmaktadır. Bu histomorfolojik görüntü **diffüz tip mide karsinomun** bir alt tipi olan **taşlı yüzük hücreli karsinomu** temsil etmektedir.

E- cadherin kodlayan **CDH1** geninde germline mutasyon diffüz tip mide karsinomlarında gözlenen en karakteristik moleküler değişikliktir.

P53 mutasyonu hem diffüz tip hem de intestinal tip mide karsinomlarında rastlanabilir diğer şıklarda verilen mutasyonlar intestinal tip mide karsinomuna özgüdür.

30.



Tümör hücrelerinin glomerül benzeri, santral bir damar çevresinde çift sıralı dizilmesi ile karakterize (yukarıdaki resimde görüldüğü gibi), ayrıca hücre içi ve hücre dışı PAS(+) damlacıkların izlendiği over tümöründe aşağıdaki antikorların hangisi ile immünreaktivite izlenir?

A) Alfa-fetoprotein (AFP)
B) İnsan koryonik gonadotropin (HCG)
C) İnsan plesental laktojen (HPL)
D) Plasental alkalin fosfotaz (PLAP)
E) Sinaptofizin

Doğru cevap: A

Overin **yolk salk karsinomunda** karateristik olarak **Schiller-Duval cisimciği** izlenir. Schiller-Duval cisimleri santral bir damarı çevreleyen glomerül benzeri, çift sıralı tümör hücrelerinden oluşmaktadır. Tümör hücrelerinde **PAS(+)** intrasitoplazmik ve ekstrasitoplazmik globüller izlenir.

Yolk salk karsinomunda tümör hücrelerinde immünhistokimyasal olarak **AFP pozitifliği** izlenir. Disgerminomda PLAP, koryokarsinomda HCG pozitifliği saptanır. Sinaptofizin nöroendokrin tümörlerde pozitif olan bir markerdır. HPL gebelerde temel etkisi periferik insülin direnci oluşturarak etki eden bir hormondur.



HÜCRE HASARI ve ADAPTİF DEĞİŞİKLİKLER

HÜCRE HASARININ PATOGENEZİ VE BULGULARI

1. Aşağıdakilerden hangisi bir dokunun kanlanmasındaki azalmayı gösterir? (Nisan 89)

A) Hipoksi
B) İskemi
C) Nekroz
D) İnfarkt
E) Anemi

Doğru cevap: B

Terminoloji, bilinmesi gereken en temel konulardan birisidir, sıklıkla sorulur.

İskemi, doku kan akımındaki azalmadır.

Hipoksi, hücre düzeyinde iskemi, kalp solunum yetmezliği veya kanın oksijen taşıma kapasitesinin kaybı nedeniyle aerobik solunumun azalmasıdır.

Nekroz, iskeminin de içinde olduğu çok sayıda sebebe bağlı olarak gelişen geri dönüşümsüz hücre hasarı örneğidir.

İnfarkt, organın arteriyel ya da venöz akımının tıkanmasına bağlı gelişen koagülasyon nekrozudur.

Anemi, kanda eritrosit ya da hemoglobin sayı ya da yapısında azalma nedeniyle meydana gelen kanın oksijen taşıma kapasitesinde azalmadır.

2. Hipoksi ile meydana gelen hücre zedelenmesinde, aşağıdaki mekanizmalardan hangisi hücrenin şişmesine neden olur? (Eylül 87)

A) Golgi aygıtının genişlemesi
B) ATP yapımının azalması
C) Nükleusun genişlemesi
D) İntrasellüler yağ infiltrasyonu
E) İntrasellüler glikojen birikimi

Doğru cevap: B

Hücre zedelenmesinde ilk etkilenen sistem, organel, geri dönüşlü ve geri dönüşsüz aşamalar çok sık sorulur. Bu gibi sorularda sebep-sonuç ilişkisini bilmek çok önemlidir.

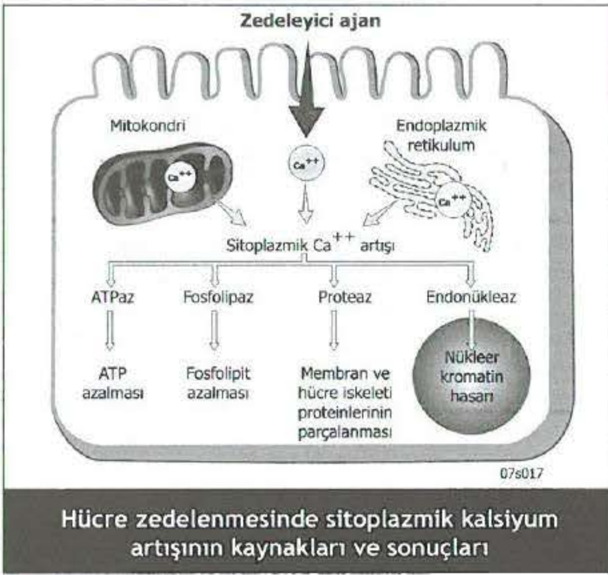
Hücre hasarının **en sık** nedeni hipoksidir. **Hipoksi ilk önce aerobik solunumu** etkiler. ATP yapımı azalır. Bu durumda enerji bağımlı olan **sodyum pompası zayıflar, bunun sonucunda** hücre içi sodyum birikimi görülür. Bu artış, hücre içine **su girişine** neden olarak **akut hücresel şişme** gelişmesine neden olur. Bu bulgu aynı zamanda hücre hasarının **ilk** morfolojik bulgusudur.

ATP sentezi azalınca endoplazmik retikulum-ribozom çalışmaz ve protein sentezi azalır. **Ribozomlardaki kümelenmenin bozulması ve protein sentez yetmezliği** nedeniyle lipidler hücre içinde birikir ve **yağlanma** ortaya çıkar çünkü lipidler proteinlere bağlanarak hücre dışına atılırlar.

Hipoksik hücrelerden **HIF (hypoxia inducible factor)** salınır, bu salınım ile birlikte yeni damar oluşumunu ve anaerobik solunuma giriş tetiklenir. Hücre içerisinde ATP azalması, ADP artışı olur. ADP **fosfofrüktokinaz** enzimini aktive eder, bunun sonucunda hücrede aneorobik glikoliz başlar. Aneorobik glikoliz sonucunda hücre içerisinde laktik asit sentez ve artışı olur. Hücre içi pH azalır. **pH azalması kromatini olumsuz etkiler ve kromatin kümeleşmesi meydana gelir.**

Granüllü endoplazmik retikulum'dan ribozomların ayrılması, polizomların monozomlara parçalanması gelişir. Hipoksi devam ederse mitokondri şişer. **Endoplazmik retikulum** genişler, hücre belirgin olarak büyür. Tüm bu aşamalar oksijen verilirse **geri dönüşümlüdür.**

İskemi devam ederse **geri dönüşümsüz** değişiklikler görülür. **Kalsiyum** ATPaz'ın çalışmaması hücre içine yoğun kalsiyum akışını tetikler ve kalsiyum hücre içi enzimleri aktifleştirir. Bu enzimler; fosfolipaz (membranları parçalar), ATPaz (ATP'yi parçalar), endonükleaz (nükleik asitleri parçalar), proteazdır (proteinleri parçalar). En sonunda hücre membranı ve lizozomal membranlar parçalanır ve hücre ölür.



Hücre zedelenmesinde sitoplazmik kalsiyum artışının kaynakları ve sonuçları

Hücre zedelenmesi sırasında biyokimyasal, morfolojik ve ultra yapısal değişikliklerin oluş sırası:

- Azalan Hücre Fonksiyonları (ilk)
- Hücre ölümü
- Ultra yapısal değişiklikler (ancak elektron mikroskopu ile görülebilir).
- Işık mikroskobu ile izlenebilen değişiklikler
- Gros morfolojik (makroskopik) değişiklikler (en son)

- **İskemik zedelenmede hücre içerisinde azalan moleküller:** ATP (ilk azalan), glikojen, protein sentezi ve K^+
- **Artan moleküller:** ADP, H_2O, Na, Cl, Ca, inorganik P, Laktik asit, yağ, pürin nükleozitler

"Hipoksi sonucu hücre hasarı" başlıklı şekile bakınız.

3. **İskemik hücre nekrozunda aşağıdakilerden hangisi en önce belirir?** (Nisan 91)

A) Yağlı dejenerasyon
B) İnklüzyonlar
C) Hücre şişmesi
D) Hücre nekrozu
E) Kazeifikasyon

Doğru cevap: C

2. sorunun açıklamasına bakınız.

4. **Hücre zedelenmesinde ilk görülen değişiklik aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2011)

A) Apoptoz
B) Hücre şişmesi
C) Yağlanma
D) Atrofi
E) Nekroz

Doğru cevap: B

2. sorunun açıklamasına bakınız.

Atrofi hücrede protein azalmasıyla karakterize hücre küçülmesidir.

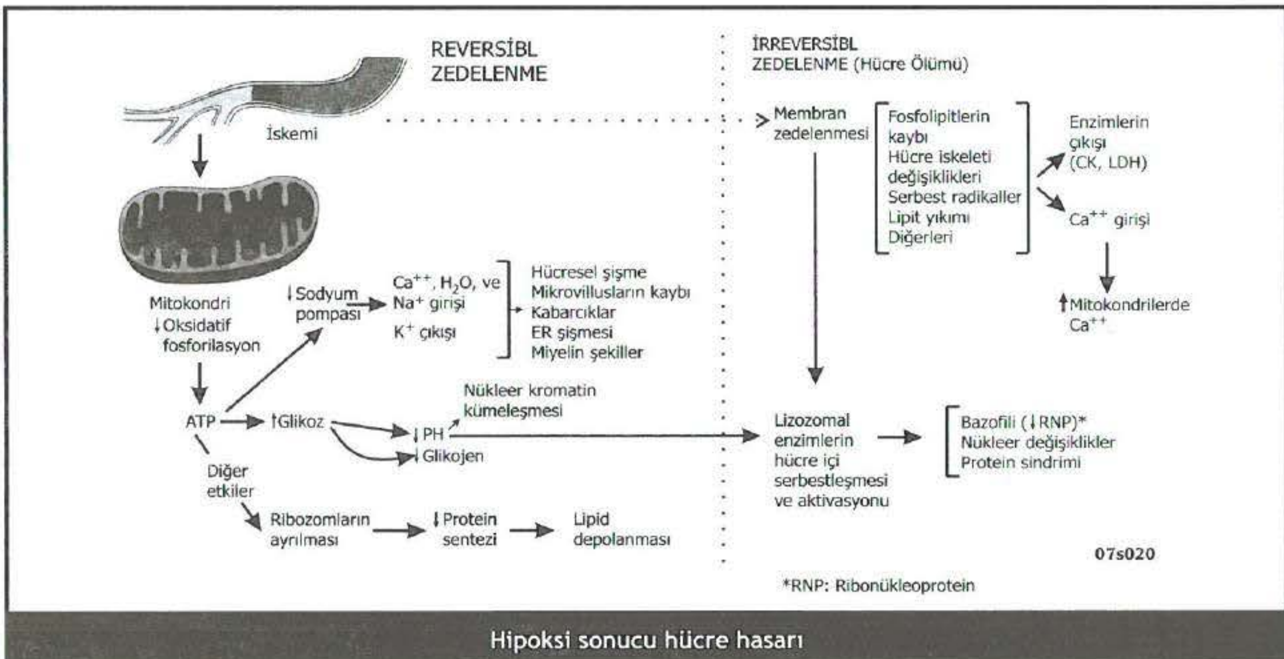
Apoptoz programlanmış hücre intiharıdır. Fizyolojik-patolojik olabilir. Burada hücre küçülür sonra parçalanır.

5. **Hipoksiye bağlı hücre zedelenmesinde aşağıdakilerden hangisi gözlenmez?** (Aralık 2010)

A) Mitokondrilerde enerji üretiminin azalması
B) Hücre membranında sodyum pompasının çalışmasının bozulması
C) Hücre içi pH'nin yükselmesi
D) Endoplazmik retikulumun dilatasyonu
E) Miyelin cisimciklerinin oluşumu

Doğru cevap: C

Sorunun amacı hipokside izlenen hücre hasarının aşamalarını ve sonuçlarının bilinip bilinmediğinin ölçülmesidir.



Hipoksi sonucu hücre hasarı

İskemik hücrelerde saptanan ilk bulgu mitokondride **ATP üretiminin azalması** ve bunun sonucu olarak Na/K pompasının yetersiz çalışması ve hücrede **hidropik dejenerasyon** gelişimidir (hücrenin şişmesi). Hücrede ATP miktarı azaldığında hücre ATP elde edebileceği diğer yola başvurur ve şekerleri kullanmaya başlar. Bu yoldan ATP elde ederken **laktik asit** oluşur ve hücrede pH düşer. Soruda belirtildiği gibi iskemik hücrelerde pH yükselmesi gözlenmez, tam tersine asidoz oluştuğu için **pH düşmeye başlar.**

Endoplazmik retikulumun dilatasyonu ve miyelin figürlerin oluşumu hipokside organellerde görülen bulgulardır.

6. Hücre yaralanmasında, hücre içi enzimleri aktive ederek geri dönüşsüz yaralanmanın oluşmasında aşağıdakilerden hangisi etkilidir? (Nisan 2012)

A) Sodyum
B) Kalsiyum
C) Magnezyum
D) Potasyum
E) Klor

Doğru cevap: B

Soru hücre içi hasarın mekanizmasında görev alan iki önemli elementten birini sorguluyor. Geri dönüşümlü hasar için sodyum, geri dönüşümsüz hasar için kalsiyum kilit element.

2. sorunun açıklamasına bakınız.

7. Aşağıdakilerden hangisi geri dönüşümlü hücre zedelenmesine örnektir? (Nisan 2007)

A) Serebral infarkt
B) Timusta apoptoza giden T hücreleri
C) Karaciğer hücrelerinde yağlı değişim
D) Ayakta yaş gangren
E) Akut pankreatite bağlı yağ nekrozu

Doğru cevap: C

Hücre hasarının nedeni ne olursa olsun, hücrede iki farklı hasar tipi meydana gelir. Bunların arasındaki farkı bilmek çok önemlidir. Ayrıca bu tür soru tiplerinde neden-sonuç ilişkisinin kurulması amaçlanmaktadır.

Karaciğer hücrelerinde yağlı değişim haricindeki şıklar nekroz ve apoptozun örnekleridir. Karaciğer yağlanması genellikle reversibl bir değişimdir.

Reversibl Hasar

Elektron mikroskobik bulgular:

- Hücre dış membranı tomurcuklanır, mikrovilluslar kaybolur **(Sodyum biriktiği için)**
- Organeller şişer.
- Ribozomlar endoplazmik retikulumdan ayrışır.
- Kromatinde kümeleşme sonucu çekirdek koyulaşır **(pH azaldığı için).**
- Hasarlı organeller lizozomlara alınıp sindirilir (**otofajik vakuoller**).
- Miyelin figürler reversibl değişikliğin geç döneminde de ortaya çıkabilir.

Işık mikroskobik bulgular:

- **Hücresel şişme** (Sodyum biriktiği için) ve protein sentezinin azalması ve ribozom bütünlüğünün bozulması nedeniyle **yağlı değişiklik** olur. Normalde proteinler ATP bağımlı sentezlenir. Hipoksi olunca ATP düzeyi düşer ve protein sentezi azalır. Lipidler ise proteinlere bağlanarak hücre dışına atılır. Sonuçta protein sentezinin azalması sonucunda lipidler hücre dışına atılamaz ve hücrede birikir.

İrreversibl Hasar

Elektron mikroskobik bulgular:

- Membranlar parçalanır (Hücre ve mitokondri membranı) **(İlk meydana gelen).**
- Organeller erir.
- Kromatinde büzüşme **(piknozis),** parçalanma **(karyoreksis),** erime **(karyolizis)**
- Lizozomal asid hidrolazlar patlayan lizozomlardan salınıp hücreyi parçalar.
- Membran lipid parçaları ise tam olarak sindirilemez ve **miyelin figürler** oluşur.

Işık mikroskobik bulgular:

- **Nekroz, apoptoz, nekroptoz ve piroptozdur.**

8. İskemik hücre hasarında pH düşmesi sonucu aşağıdakilerden hangisi gelişir? (Eylül 2012)

A) Mikrovillus kaybı
B) Nükleer kromatinde kümeleşme
C) Lipid birikimi
D) Endoplazmik retikulumda şişme
E) Protein sentezinde azalma

Doğru cevap: B

2. ve 7. soruların açıklamasına bakınız.

9. Aşağıdakilerden hangisi hücrenin hidrolitik enzimlerle kendi kendini sindirmesi olayıdır? (Nisan 88)

A) Otofaji
B) Fagositoz
C) Karyolizis
D) Vakuolizasyon
E) Otolizis

Doğru cevap: E

Patolojide terminoloji son derece önemlidir. Bunun bilincinde olan TUS soru komisyonu terimlerin anlamlarını sık sık sormaktadır.

Zedelenmiş hücrede katalitik enzimlerle hücrenin kendi kendini sindirmesi **otolizdir**. Bu katalitik enzimler lökositler ve bakteriler gibi hücre dışı kaynaklı ise bu şekilde meydana gelen hücre parçalanmasına **heteroliz** denir. **Otofaji** veya otofagositoz, hücrenin yaşlanmış ve bozulmuş yapılarının, hücrenin kendi lizozomu tarafından sindirilmesidir. **Fagositoz** ekzojen antijenlerin lökositler tarafından alınarak sindirilmesidir. **Karyolizis** ise parçalanmış nükleer kromatinlerin sindirilmesidir.

10. Aşağıdaki hücre zedelenmesine ait bulgulardan hangisi zedelenmenin irreversible olduğunu gösterir? (Eylül 2002)

A) Endoplazmik retikulumun şişmesi
B) Hücre membranın parçalanması
C) Mitokondri şişmesi
D) Kromatin yoğunlaşması
E) Hücrenin bulanık şişmesi

Doğru cevap: B

7. sorunun açıklamasına bakınız.

11. Hipoksik hücre hasarında aşağıdakilerden hangisi sürecin geri dönüşümsüz olduğunu gösterir? (Nisan 2014 Orijinal)

A) Mikrovillus kaybı
B) Hücre şişmesi
C) Endoplazmik retikulum şişmesi
D) Hücre içi lipid birikimi
E) Sitoplazmik membranın ağır hasarlanması

Doğru cevap: E

Hücre hasarında reversibl ve irreversibl değişiklikleri karşılaştıran bir soru!

7. sorunun açıklamasına bakınız.

Hücre Hasarının Patogenezi ve Bulguları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Hücre hasarının en sık nedeni...** Hipoksi
2. **Hipoksiden ilk etkilenen sistem...** Mitokondri, Aerobik solunum (ATP üretimi azalması) Na-KATPaz pompasının durması
3. **Akut hücresel şişmeden sorumlu element...** Sodyum
4. **Reperfüzyon hasarının nedenleri...** Serbest oksijen radikallerinde artış, Ca^{++} düzeyinde artış, sitokrom C'nin mitokondriden çıkarak apoptozu başlatması
5. **Doku hipoksisinde hücresel şişmenin mekanizması...** Na-K-ATPaz pompası inhibisyonuna bağlı hücre içinde su konsantrasyonunun artması
6. **İrreversibl hücre hasarını gösteren ilk morfolojik bulgu...** Membran parçalanması
7. **İskemik hücrede hücre içinde hangi moleküller azalır...** ATP, Glikojen, Protein, Potasyum
8. **Hipoksi haricinde hücre zedelenmesine neden olan maddeler...** Serbest oksijen radikalleri
9. **Serbest oksijen radikalleri nelerdir...** Süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil iyonu, nitrik oksit
10. **Serbest oksijen radikallerini zararsız hale getiren enzimler...** Katalaz, süperoksid dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz
11. **Antioksidan tampon maddeler nelerdir...** Vitamin A, E, askorbik asit, selenyum, sistein, transferin, serüloplazmin
12. **Hangi amino asit antioksidandır...** Sistein
13. **Işık mikroskobisinde geri dönüşümlü hücresel hasar bulguları...** Hücresel şişme ve yağlanma
14. **Hipoksik hücre neden yağlanır...** Protein sentezi azaldığı için
15. **Karyoreksis nedir...** kromatin parçalanması
16. **Karyolizis nedir...** kromatin erimesi
17. **Piknozis nedir...** kromatinin büzüşmesi
18. **Hücre zedelenmesinin ışık mikroskobundaki irreversibl göstergesi...** Nekroz, Apoptoz

NEKROZ - APOPTOZ

1. Nekroz tipinin koagülatif olarak tanımlanmasında aşağıdaki hücre içi olaylardan hangisi rol oynar? (Eylül 2003)

A) Karyoliz
B) Karyoreksis
C) RNA Kaybı
D) Glikojen kaybı
E) Proteinlerin denatürasyonu

Doğru cevap: E

Geri dönüşümsüz hücre hasarı mekanizmaları dört başlık altında toplanır. Nekroz, Apoptoz, Nekroptoz ve Piroptoz. Bu nedenle hem aralarındaki farkları hem de neden-sonuç ilişkisi ile mekanizma ve örnek sorularını sık sık görüyoruz.

NEKROZ TİPLERİ

1. Koagülasyon nekrozu

- Bir organın, özellikle de kalp ve böbreğin **kan akımının ani kesilmesinden** kaynaklanan (akut miyokart infarktüsü) ve **en sık** görülen nekroz şeklidir. Ayrıca **malign organ tümörlerinde** de görülür.
- Erken dönemlerde genel **doku çatısının korunması** ile karakterizedir.
- **Protein denatürasyonu** ve sitoplazmik RNA kaybı nedeniyle **sitoplazmik eozinofili artışı** olur.
- Geri dönüşü olmayan hücresel hasar ve nekrozun göstergeleri olan **çekirdek değişiklikleriyle** tanınır. Bu değişiklikler;
  a. **Piknozis**, bazofili artışı ile kromatin yumaklanması ve büzüşmesi
  b. **Karyoreksiz**, kromatinin parçalanması
  c. **Karyoliz**, kromatin materyalinin soluklaşması, boyanabilir nükleusun gözden kaybolması
- **Benign tümörlerde hiyalen nekroz görülür.**

2. Likefaksiyon nekrozu

- **Enzimatik doku sindirimi** ile karakterizedir (otoliz ve heteroliz).
- Dokunun yumuşaması ve likefaksiyonu ile tanımlanır.
- **Karakteristik olarak merkezi sinir sistemi (MSS) iskemik hasarı**ndan dolayı oluşur. MSS hücrelerinin ölümünü takiben otoliz ile likefaksiyon olur.
- Heterolitik mekanizmalarla likefiye doku kırıntıları ve nötrofillerin bulunduğu püy oluşumuyla karakterize süpüratif enfeksiyonlarda **(apse)** ortaya çıkar.

3. Kazeöz nekroz

- Koagülasyon ve likefaksiyon nekrozlarının özelliklerini birlikte taşır.
- Makroskopik olarak peynirimsi görünüm vardır. Histolojik incelemede **amorf eozinofilik görünüm** verir.

- **Tüberkülozda** görüldüğü gibi, **granülomatöz inflamasyonun** bir parçası şeklinde oluşabilir.

4. Gangrenöz nekroz

- Her ne kadar hücre ölümünün farklı bir şekli değilse de cerrahi uygulamada hala sıklıkla kullanılır. Bu terim **genellikle bir ekstremitedeki iskemik koagülasyon nekrozunu** ifade eder.
- En sık alt ekstremiteleri veya bağırsakları etkiler ve damar tıkanmasına sekonderdir.
- Enfektif heteroliz ile birlikte olduğunda ve arkasından likefaksiyon nekrozu geliştiğinde **yaş gangren** olarak isimlendirilir.
- Primer olarak likefaksiyon olmaksızın koagülasyon nekrozuyla seyrettiğinde **kuru gangren** adı verilir.

5. Fibrinoid nekroz

- İmmünolojik nedenlere bağlı damar hasarından kaynaklanır.
- **Arter duvarlarında** bulanık ve asidofilik görünümlü **fibrin benzeri proteinöz materyal** birikimiyle tanımlanır.
- Vaskülit, Akut romatizmal ateşte kalp tutulumu, Malign hipertansiyonda damar duvarı en önemli örnekleridir.

6. Yağ nekrozu

- **İki şekilde oluşur:**

A) Travmatik yağ nekrozu

- Meme gibi yüksek oranda yağ doku içeren bir dokuya şiddetli travma olduğunda ortaya çıkar.

B) Enzimatik yağ nekrozu

- Pankreasın şiddetli bir inflamatuvar hastalığı olan **akut hemorajik pankreatitin** bir komplikasyonudur.
  1) Proteolitik ve lipolitik pankreas enzimleri inflamasyonlu dokuya geçer ve parankimi gerçekten sindirime uğratırlar.
  2) Sindirimle serbest kalan yağ asitleri kalsiyum tuzları oluşturur (sabunlaşma veya **sabun oluşumu**).
  3) Damarlar erozyona uğrar ve kanama oluşur (Elastaza bağlı).

2. Hücre ve doku çatısının korunduğu ve protein denatürasyonunun hakim olduğu nekroz tipi aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2008)

A) Apse
B) Koagülasyon nekrozu
C) Likefaktif nekroz
D) Kazeöz nekroz
E) Yağ nekrozu

Doğru cevap: B

1. sorunun açıklamasına bakınız.

3. Aşağıdaki nekroz tiplerinden hangisi <u>çoğunlukla</u> malign tümörlerde görülür? (Nisan 88)

A) Koagülasyon nekrozu
B) Kazeifikasyon nekrozu
C) Likefaksiyon nekrozu
D) Gangrenöz nekroz
E) Yağ nekrozu

Doğru cevap: A

1. sorunun açıklamasına bakınız.

4. Akut miyokart infarktüsünde görülen nekroz tipi aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2001)

A) Koagülasyon nekrozu
B) Kazeifikasyon nekrozu
C) Fibrinoid nekroz
D) Likefaksiyon nekrozu
E) Yağ nekrozu

Doğru cevap: A

1. sorunun açıklamasına bakınız.

5. Miyokart infarktüsünde aşağıdaki nekroz tiplerinden hangisi görülür? (Nisan 90)

A) Koagülasyon nekrozu B) Likefaksiyon nekrozu
C) Yağ nekrozu D) Kazeifikasyon nekrozu
E) Gangrenöz nekroz

Doğru cevap: A

1. sorunun açıklamasına bakınız.

6. Aşağıdaki geri dönüşümsüz hücre hasarı örneklerinden hangisi damar tıkanıklığına bağlı olarak ortaya çıkar? (Nisan 2003)

A) Kazeifikasyon nekrozu B) Fibrinoid nekroz
C) Koagülasyon nekrozu D) Apoptoz
E) Yağ nekrozu

Doğru cevap: C

1. sorunun açıklamasına bakınız.

7. Koroner arterlerden birinin tıkanmasına bağlı miyokart enfarktüsü sonucu öldüğü düşünülen bir kişinin otopsisinde, enfarkt alanından alınan örnekte aşağıdaki nekroz tiplerinden hangisi görülebilir? (Nisan 2013)

A) Koagülasyon nekrozu B) Likefaksiyon nekrozu
C) Gangrenöz nekroz D) Kazeöz nekroz
E) Fibrinoid nekroz

Doğru cevap: A

1. sorunun açıklamasına bakınız.

8. Beyinde iskemik nekroz sonucu aşağıdakilerden hangisi oluşur? (Eylül 95)

A) Rejenerasyon B) Likefaksiyon nekrozu
C) Fibrozis D) Gliozis
E) Granülomatöz lezyon

Doğru cevap: B

Nekroz konusunda genel kaidenin dışında bulunan tek tük istisnalar her zaman sorulmayı hakeden bilgilerdir.

Likefaksiyon nekrozu:

- **Enzimatik doku sindirimi** ile karakterizedir (otoliz ve heteroliz).
- Dokunun yumuşaması ve likefaksiyonu ile tanımlanır.
- **Karakteristik olarak merkezi sinir sistemi (MSS) iskemik hasarı**ndan dolayı oluşur. MSS hücrelerinin ölümünü takiben otoliz ile likefaksiyon olur.
- Heterolitik mekanizmalarla likefiye doku kırıntıları ve nötrofillerin bulunduğu püy oluşumuyla karakterize süpüratif enfeksiyonlarda **(apse)** ortaya çıkar.

Rejenerasyon hücrenin mitoz ile çoğalarak yenilenmesidir.

Fibrozis inflamasyon sonucunda ortaya çıkan skar dokusudur.

Gliozis merkezi sinir sisteminde görülen skar dokusu ile iyileşmedir.

Granülomatöz lezyon gecikmiş hipersensitivite ile karakterize kronik iltihabı tanımlar.

9. Hipokside görülen beyin nekrozu aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2000)

A) Koagülasyon nekrozu B) Yağ nekrozu
C) Likefaksiyon nekrozu D) Kazeifikasyon nekrozu
E) Granülasyon nekrozu

Doğru cevap: C

8. sorunun açıklamasına bakınız.

10. Likefaksiyon nekrozu <u>en sık</u> aşağıdaki organların hangisinde görülür? (Eylül 2006)

A) Karaciğer B) Akciğer
C) Dalak D) Böbrek
E) Beyin

Doğru cevap: E

Beyin haricinde diğer organların iskemik nekrozu koagülasyon nekrozudur.

8. sorunun açıklamasına bakınız.

11. Kırk iki yaşında bayan hasta erizipel tanısı ile izlenmekte subkutan dokuda fluktasyon veren şişlik gelişiyor.

Morfolojik olarak apse ile uyumlu olan dokuda gözlenen nekroz aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2014 Orijinal)

A) Yağ nekrozu
B) Kazeifikasyon nekrozu
C) Gangrenoz nekroz
D) Koagülasyon nekrozu
E) Likefaksiyon nekrozu

Doğru cevap: E

Nekroz tiplerini sorgulayan daha önce de sık sık karşılaştığımız bir soru!

8. sorunun açıklamasına bakınız.

12. Dokuda mikroskobik olarak kazeifiye granülomlarla karakterize bir kronik inflamasyonda öncelikle düşünülmesi gereken hastalık aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2014 Orijinal)

A) Sifiliz
B) Tüberküloz
C) Sarkoidoz
D) Şistozomiyazis
E) Lepra

Doğru cevap: B

Tüberkülozun tanı koydurucu ya da direkt soru çözdürücü ipuçlarını soruda iyi yakalamak gerekir. Kazeifikasyon ile tüberküloz neredeyse özdeşleşmiştir.

Granülom büyük makrofaj (epiteloid hücre) ve lenfosit topluluğundan oluşur. Tüm granülomatöz hastalıklarda bu bulgular ortaktır. Ancak 3 hastalıkta bu bulgulara ek morfoloji izlenir;

- **Granülomda kazeifikasyon nekrozu:** Tüberküloz
- **Granülomda nötrofil:** Kedi tırmığı hastalığı
- **Granülomda plazma hücresi:** Sifiliz

Granülamatöz İnfamasyon Etkenler

Bakteriyel	Mantara bağlı	İnorganik metaller ve tuzlar
Tüberküloz Lepra Sifiliz Kedi tırmığı hastalığı	Hisitoplazma kapsülatum Blastomikoz Criptococcus neoformans Coccidioides immitis	Berilyozis **Yabancı cisim** Sütur, meme protezleri, vasküler graft
Parazitik	**Diğer**	**Bilinmeyen etken**
Şistozomiyasis	Crohn Hastalığı	Sarkoidoz

Aynı zamanda tüberkülozda dokularda kazeifikasyon nekrozu görülür. Diğer önemli nekroz tipleri ve örnekleri:

- **Koagülasyon nekrozu:** Miyokart infarktüsü gibi iskemik nekrozlar, malign tümör nekrozları
- **Likefaksiyon nekrozu:** Abse ve beyin nekrozları
- **Gangrenöz nekroz:** Diyabetik hastalarda distal ekstremitelerin koagülasyon nekrozu
- **Yağ nekrozu:** Travmatik meme ve enzimatik pankreas nekrozları
- **Fibrinoid nekroz:** Vaskülit

13. Akut pankreatitteki nekroz tipi aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 93)

A) Likefaksiyon nekrozu
B) Gangrenöz nekroz
C) Koagülasyon nekrozu
D) Yağ nekrozu
E) Kazeifikasyon nekrozu

Doğru cevap: D

Akut pankreatit, pankreatik enzimler nedeniyle meydana getirilen yağ nekrozunu tanımladığı için genellikle enzimatik sindirimin likefaksiyon nekrozu olduğuna yönelik çeldiricili sorularda kullanılan bir istisnadır. Bu sorunun A şıkkında olduğu gibi.

Yağ nekrozu

- İki şekilde oluşur:

A) Travmatik yağ nekrozu

- Meme gibi yüksek oranda yağ doku içeren bir dokuya şiddetli travma olduğunda ortaya çıkar.

B) Enzimatik yağ nekrozu

- Pankreasın şiddetli bir inflamatuvar hastalığı olan **akut hemorajik pankreatitin** bir komplikasyonudur.

1) Proteolitik ve lipolitik pankreas enzimleri inflamasyonlu dokuya geçer ve parankimi gerçekten sindirime uğratırlar.

2) Sindirimle serbest kalan yağ asitleri kalsiyum tuzları oluşturur (sabunlaşma veya **sabun oluşumu**).

3) Damarlar erozyona uğrar ve kanama oluşur (Elastaza bağlı).

1. sorunun açıklamasına bakınız.

14. Yirmi beş yaşında erkek hasta hematüri şikayetiyle başvuruyor. Yapılan böbrek biyopsisinde vasküler yapılarda nekrotizan inflamasyon saptanıyor, ileri tetkikler ile hasta poliarteritis nodosa tanısı alınıyor.

Bu hastada vasküler yapılarda saptanan nekroz tipi aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2012)

A) Koagülasyon nekrozu
B) Gangrenöz nekroz
C) Fibrinoid nekroz
D) Kazeifikasyon nekrozu
E) Likefaksiyon nekrozu

Doğru cevap: C

Yine bir anahtar kelime ile doğru cevabı yakalayan soru tipi. Unutmayın nekroz konusunda özellikle vaskülit, tüberküloz, beyinde iskemi, akut pankreatit gibi anahtar kelimeler hem bizi doğrudan cevaba götürür hem de çeldiricili soru hazırlamaya müsait örneklerdir.

Fibrinoid nekroz

- İmmünolojik nedenlere bağlı damar hasarından kaynaklanır.
- **Arter duvarlarında** bulanık ve asidofilik görünümlü **fibrin benzeri proteinöz materyal** birikimiyle tanımlanır.
- Vaskülit, Akut romatizmal ateşte kalp tutulumu, Malign hipertansiyonda damar duvarı en önemli örnekleridir.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

15. Poliarteritis nodosada damar duvarlarında aşağıdaki nekroz tiplerinden hangisi görülür? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Fibrinoid
B) Likefaksiyon
C) Kazeifikasyon
D) Koagülasyon
E) Gangrenöz

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerin hangisinde fibrinoid nekroz görülür? (Ağustos 2017 BENZERİ)

A) Vaskülit
B) Tüberküloz
C) Abse
D) Ekstremite hipoksisi
E) Miyokard infarktüsü

Doğru cevap: A

Nekroz tipleri ve örnekleri sıklıkla sorulurlar.

Fibrinoid Nekroz: Vakülitler, malign hipertansiyonda damar duvarında ve akut romatizmal ateşte kalpte görülür.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

16. Aşağıdaki hastalıklardan hangisinin patogenezinde apoptoz mekanizmalarının yetersizliği söz konusudur? (Eylül 2005)

A) Viral hepatit
B) Folliküler lenfoma
C) Obstrüktif hidronefroz
D) Radyasyon gastroenteriti
E) Spinal muskuler atrofi

Doğru cevap: B

Apoptoz son yılların en ünlü TUS sorularından biridir. Başından sonuna genetik kontrol altında olması, fizyolojik ve patolojik olarak programlı bir hücre ölümü olması, mekanizmaları, sonuçları bakımından nekroz ile taban tabana farklı ve çok önemli bir soru havuzudur.

Apoptozun inhibe olduğu ve bu nedenle hücre yaşamının arttığı durumlarda; **kanserler ve otoimmün hastalıklar** (otoimmün cevabı oluşturacak lenfositlerin yok olmamaları sonucu) gelişebilir.

Apoptozun arttığı ve apoptoz ile aşırı hücre ölümünün izlendiği hastalıklar; nörodejeneratif hastalıklar **(spinal muskuler atrofi),** iskemik hasar **(miyokart infarktüsü** ve **serebral felçler),** virüslerin neden olduğu lenfosit deplesyonu **(AIDS).**

Viral hepatitlerde, hücre ölümü MHC Class I'e CD8 T lenfositlerinin bağlanması yoluyla apoptozun aktivasyonu ile olur. **Obstrüktif hidronefroz,** üreter ya da üretrada mevcut bir tıkanıklık nedeniyle meydana gelen böbrek büyümesidir.

Radyasyon, nekrotizan inflamasyon yaparak ya da karsinogenez mekanizmaları ile hedef dokuya hasar verebilir.

17. Aşağıdakilerden hangisi, apoptotik hücrelerin yüzeylerinde bulunması ile makrofajlar tarafından tanınıp fagositozu sağlar? (Nisan 2010)

A) Bcl-2 ailesi
B) Fosfatidilserin
C) TNF reseptörü
D) Kaspaz 9
E) Fas ligand

Doğru cevap: B

Bu soru, apoptozla ilgili her zaman çıkmasını beklediğimiz önemli bir bilgiyi sorgulamaktadır.

Apoptoz, fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol alan programlanmış hücre ölüm mekanizmasıdır. Mikroskobisinde önce çekirdek kromatini koyulaşıp **büzüşür**, sitoplazma koyu pembe bir hal alır. Parçalanan kromatin içeriğini saran sitoplazmik tomurcuklar oluşur. Hücre; bazıları çekirdek içeren, bazıları çekirdek içermeyen küçük parçacıklara ayrışır **(Apoptotik cisimcikler).** Oluşan bu parçacıklar çevredeki fagositik hücreler tarafından fagosite edilir. Bu parçacıkların makrofajlar tarafından fagositozunu kolaylaştıran moleküller apopitotik hücrelerin dış yüzeyinde bulunan **fosfatidilserin** ve **trombospondin** molekülleridir.

16. sorunun açıklamasına bakınız.

18. Apoptotik hücrenin fagositik hücreler tarafından ortadan kaldırılmasında, ölü hücrenin yüzeyinde oluşan aşağıdaki reseptörlerden hangisi kullanılır? (Nisan 2012)

A) Fosfatidil serin
B) Kompleman
C) Toll benzeri
D) MHC Class I
E) MHC Class II

Doğru cevap: A

Apoptotik cisimlerin makrofajlar tarafından tanınmasını sağlayan yüzey reseptörleri fosfotidil serin ve trombospondindir.

Kompleman reseptörü mast hücreleri, eritrosit, trombosit gibi birçok hücrede bulunur. İnflamasyonda etkilidirler.

Toll benzeri reseptör makrofajlar üzerinde bulunan ve yabancı organizmaları tanımalarını sağlayan bir reseptördür. İnflamasyonda etkilidirler.

MHC Class I yüzey reseptörü, çekirdeği bulunan tüm vücut hücrelerinde mevcut olan bir reseptördür. Özellikle viral enfeksiyonlarda, tümör hücrelerinde ve graft rejeksiyonlarında CD8 T lenfositlerinin saldırısına maruz kalır.

MHC Class II yüzey reseptörü, antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunur. Antijenik partiküllerin Th hücrelerine sunulmasından sorumludur.

****Apoptozda inflamasyon olmayacağı hatırlanırsa bu soru daha kolay yapılabilir.**

19. Apoptozun ekstrensek yolunda, sinyal iletiminde görev alan başlatıcı kaspaz aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2012)

A) Kaspaz 2
B) Kaspaz 3
C) Kaspaz 6
D) Kaspaz 8
E) Kaspaz 9

Doğru cevap: D

Sorunun amacı apoptoz oluşumunun biyokimyasal basamakları hakkındaki bilginizin ölçülmesidir.

Ekstrinsik (Ölüm Reseptörü İle Başlatılan) Apoptozis Yolu: TNF alfa reseptörü ve Fas reseptörü çeşitli hücrelerin yüzeyinde bulunurlar ve ölüm reseptörü adını alırlar. Bu reseptörlere TNF alfa ve FAS ligand bağlandı zaman hücrelerin membranında bulunan bu reseptörlerle ilişkili FADD proteinleri aktive olurlar. Aktive olan FADD prokaspaz 8'i aktif kaspaz 8'e dönüştürür. Aktif kaspazlar kaspaz 3'ü aktive ederek apoptozu başlatırlar.

Apoptozun intrinsik (mitokondriyal) yolunda mitokondriden salgılanan sitokrom C kaspaz 9'u aktive eder. Kaspaz 9'da kaspaz 3'ü aktive ederek apoptozu başlatır.

20. Aşağıdakilerden hangisinin patogenezinde hücre ölümü primer olarak apoptoza bağlı değildir? (Mayıs 2011)

A) Viral enfeksiyonlarda hücre ölümü
B) Embriyonun gelişimi sürecindeki organogenez
C) Kastrasyon sonrası prostat atrofisi
D) Menstrüal siklusta endometrial hücre yıkımı
E) Koroner arter tıkanması sonucu miyokart hücresi ölümü

Doğru cevap: E

Daha önce de defalarca karşılaştığımız, TUS'un kemikleşmiş konularından biri olan nekroz-apoptoz farkını soran bir soru. Bu kez, iki mekanizma arasında hastalık örneklerinin karşılaştırılması yapılmış. Bu soruyu tersinden anlayıp hangi örnekte hücre ölümü primer olarak nekroza bağlıdır şeklinde çok kolay çözebiliriz.

Viral enfeksiyonlarda hücre ölümü, embriyonun gelişim sürecindeki organogenez, kastrasyon sonrası testosteron eksikliğine bağlı olarak gelişen prostat atrofisi, menstrüel siklusta endometriyal hücre yıkımı gibi örneklerde hücre ölümü primer olarak apoptoz ile meydana gelir.

Koroner arter tıkanması sonucu miyokart hücrelerinin ölümü primer olarak **koagülasyon nekrozu** ile meydana gelir. Soru bu şekliyle primer ölüm mekanizmasını sorduğu için doğru cevap E seçeneğidir.

21. Aşağıdakilerden hangisi, hücresel nekrozun morfolojik özelliklerinden biri değildir? (Nisan 2013)

A) Hücrenin enzimatik sindirim ile dağılması
B) Plazma membranında bozulma
C) Aktif enerji kullanılması
D) Çevrede iltihabi yanıt
E) Kromatinlerde fragmantasyon

Doğru cevap: C

Bu tür karşılaştırma sorularında en sık başvurulan konulardan biri nekroz-apoptoz ayrımıdır.

Apoptozda hücre önce büzüşür, sonra fragmante olarak apoptotik cisimleri oluşturur. Klasik olarak apoptoz inflamasyonu uyarmaz, hücre membranı son ana kadar intakt kalır.

Hücre ölümünde aktif enerji kullanımı apoptozda görülen bir özelliktir.

22. Aşağıdakilerden hangisi apoptozda görülen morfolojik bulgulardan biri değildir? (Eylül 2016 Orijinal)

A) Nükleus periferinde kromatin birikimi
B) Sitoplazmik balonlaşma
C) Apoptotik cisimlerin oluşumu
D) Apoptotik cisimlerin fagositozu
E) İnflamatuvar yanıt oluşumu

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisi nekrozda görülen morfolojik bulgulardan biridir? (Eylül 2016 BENZERİ)

A) İnflamasyonu uyarmaz.
B) Enerji kullanan bir süreçtir.
C) Hücre membranı her zaman intakt kalır.
D) Her zaman patolojiktir.
E) Hücresel ölüm esnasında genetik yollar kullanılır.

Doğru cevap: D

Apoptozun mikroskopisi ile ilgili temel patoloji sorusudur. Apoptoz-nekroz farklarını bilenin kolaylıkla yapabileceği nitelikte bir sorudur.

Apoptozda inflamatuvar yanıt uyarılmazken, nekrozda inflamasyon vardır. TUS'da bazı sorularda bir patolojinin özelliği olmayan durum sorulduğunda genellikle onun yakın arkadaşı olan patolojinin özelliği doğru cevap olarak verilir. Buradaki apoptoz-nekroz örneğinde olduğu gibi..

Nükleus periferinde kromatin birikimi, **apoptozun en tipik mikroskobik özelliğidir.**

Apoptoz mikroskobisinde önce çekirdek kromatini koyulaşıp büzüşür, sitoplazma koyu pembe bir hal alır. Çekirdek bir tarafa çekilir. Parçalanan kromatin içeriğini saran sitoplazmik tomurcuklar oluşur.

Hücre küçük, bazıları çekirdek içeren bazıları içermeyen parçacıklara ayrışır **(Apoptotik cisimcikler).**

Oluşan tüm bu parçacıklar çevredeki diğer hücreler ve fagositik hücreler tarafından fagosite edilir. Bu parçacıkların makrofajlar tarafından fagositozunu kolaylaştıran moleküller **fosfotidilserin ve trombospondindir**. Bunlar apopitotik hücrelerin **dış yüzeyinde** bulunurlar.

Nekroz-Apoptoz Farkları

	Nekroz	Apoptoz
İnflamasyon	Var	Yok
Gen	Yok	Var
ATP	Eksildiği için nekroz olur	Apoptoz olması için aktif ATP kullanılır
Hücre membranı	Parçalanır	Son ana kadar intakt
Fizyolojik-patolojik	Patolojik	Fizyolojik veya patolojik
Jel elektroforezi	Kesintisiz pattern	Merdiven patterni
Görüldüğü durum	Her zaman patolojik	Fizyolojik-Patolojik

23.

I. BCL2
II. BAX
III. BCL-XL
IV. BAK
V. MCL1

Yukarıdaki moleküllerden hangilerinin proapoptotik etkisi vardır? (Nisan 2017 Orijinal)

A) I ve IV
B) I ve V
C) II ve III
D) II ve IV
E) III ve V

Doğru cevap: D

Apoptozla ilgili beklenen sorulardan biri. Aşağıdaki tabloyu detaylıca inceleyip çok iyi bilmek gerekir.

Apoptozisi Regüle Eden Genler

Apoptozisi artıranlar	Apoptozisi engelleyenler
• P53 • Bax • Bak • Bad • Bid • Bim • Bcl-XS	• Bcl-2 • Bcl-XL • MCL-1 (Kanser hücre sürveyi ve ilaç direnci ile ilişkilidir)

Apoptoz

Patolojide son yıllarda moda olan konulardan biri de **apoptozdur**. Bu sebeple bu konuyu biraz daha ayrıntılı sunmak istedik.

Apoptozun fizyolojik olarak malign tümör gelişiminden koruyucu etkisi vardır. Bir hücrede mutasyon geliştiğinde önce DNA tamir mekanizmaları devreye girer. Bu mekanizma başarılı olamazsa **p53 geni** devreye girerek apoptozu başlatır ve mutant hücre öldürülerek ortadan kaldırılır. Apoptoz gerçekleşemezse mutant hücre çoğalmaya devam eder ve **malignite riski artar**.

Apoptoz programlı hücre ölümüdür ve nekroz ile karıştırılmamalıdır. İşte nekroz ve apoptozun özellikleri:

Nekroz

- Nekrozda görülen başlıca değişiklik protein denatürasyonu ile koagülasyon nekrozu görünümü olur. Koagülasyon nekrozunda hücreler sınırlarını korur, görünümü ise belirsiz pembe bir kitle halini alır. Miyokart infarktı bu tür nekroza örnektir. **En yaygın** nekroz biçimidir.
- **Enzimatik sindirim** daha fazla ise **likefaksiyon nekrozu** oluşur. Beyin nekrozları ve abseler örnek verilebilir.
- **Kazeöz nekroz** tüberkülozda görülür.
- **Gangrenöz nekroz**: Ekstremitelerin koagülasyon nekrozudur. Likefaksiyon nekrozu eşlik ederse yaş gangren, etmezse kuru gangren denir. **Diyabetik ayak** en güzel örnektir.
- **Yağ nekrozu**: **Travmatik nekroz** Memede, enzimatik nekroz pankreatitte batın yağlı dokuda görülür.
- **Fibrinoid nekroz**, genellikle damar duvarlarında **vaskülitlerde** görülür.

Apoptoz

Bir çok fizyolojik ve patolojik süreçte rol oynar:

Önemli **fizyolojik örnekleri** embriyogenezde hücre ölümü, hormon bağımlı organlarda hormon azalmasından sonra hücre ölümü (ör. menstürasyon, menopozda over atrezisi, kastrasyondan sonra prostat atrofisi, laktasyon döneminden sonra meme hücreleri), kemik iliği ve timusta lenfositlerin seçilmesi ve kendi dokularımıza karşı gelişmiş lenfositlerin eleminasyonudur.

Patolojik durumlarda ortaya çıkan apoptoz örnekleri ise DNA hasarı olan hücrenin ortadan kaldırılması (bu hasar UV, radyasyon, hipoksi vb. ile oluşmuş olabilir), virüsle enfekte hücrenin öldürülmesi (viral hepatitte olduğu gibi), tümör hücrelerinin öldürülmesi ve duktus tıkanmasından sonra parankimal organların atrofisidir (parotis, pankreas vs).

Mikroskobi

Çekirdek kromatini koyulaşıp **büzüşür**, sitoplazma koyu pembe bir hal alır. Çekirdek bir tarafa çekilir. Parçalanan kromatin içeriğini saran sitoplazmik tomurcuklar oluşur. Hücre küçük, bazıları çekirdek içeren bazıları içermeyen parçacıklara ayrışır **(Apoptotik cisimcikler)**. Oluşan tüm bu parçacıklar çevredeki diğer hücreler ve fagositik hücreler tarafından fagosite edilir. Fagositik hücreler apoptotik cisimciklerin yüzeyinde bulunan **fosfatidilserin ve trombospondini** tanıyarak partiküleeri fagosite eder.

Apopitozda kromatin yıkımı internükleozomal aralıklardan, eşit uzunluklarda olur. **Bu durum jel elektroforezinde klasik merdiven paternine yol açar**.

Patogenez

DNA hasarı olan hücrelerde P53, sentezlediği P21 aracılığı ile hücre bölünmesini durdurur ve GADD45 (Growth Arrest and DNA Damage) proteinin sentezini indükler. Bu protein DNA onarımı ile ilgilidir. GADD aynı zamanda hücre siklusunu G1'de durdurmaya yardımcı olur.

Mitokondriyal (intrinsik) yol: DNA onarımı başarılı bir şekilde gerçekleşmezse P53 **Bax genini** ve **IGF- PB3** genlerini uyararak apoptozu başlatır. Bax geninin uyarılması ile **mitokondri membran permeabilitesi artar** ve mitokondriden sitoplazmaya **sitokrom c** salınır. Sitokrom c, apoptoz aktive edici faktör **(APAF-1)** ile bağlanarak bir kompleks oluşturur. Bu kompleks daha sonra **Caspase** 9 enzimini aktive olarak apopitozu devam ettirir.

*Bax aynı zamanda bad, bid ve bim denilen tetikleyici proteinlerden de sinyal alarak apoptozu başlatabilir.

Ölüm reseptör (ekstrinsik) yolu: Hücre yüzeyinde bulunan **FAS (CD95) reseptörüne** bir sinyal (ligand) bağlanması ile meydana gelir. Reseptör proteini aktifleştiğinde, **FADD (Fas associated death domain)** sitoplazmaya salınarak **Caspase 8'i** indükler.

Apoptozisi Regüle Eden Genler

Apoptozisi artıranlar	Apoptozisi engelleyenler
• P53 • Bax • Bak • Bad • Bid • Bim • Bcl-XS	• Bcl-2 • Bcl-XL • MCL-1 (Kanser hücre sürveyi ve ilaç direnci ile ilişkilidir)

****FLIP proteini prokaspaz 8 inhibitörüdür.**

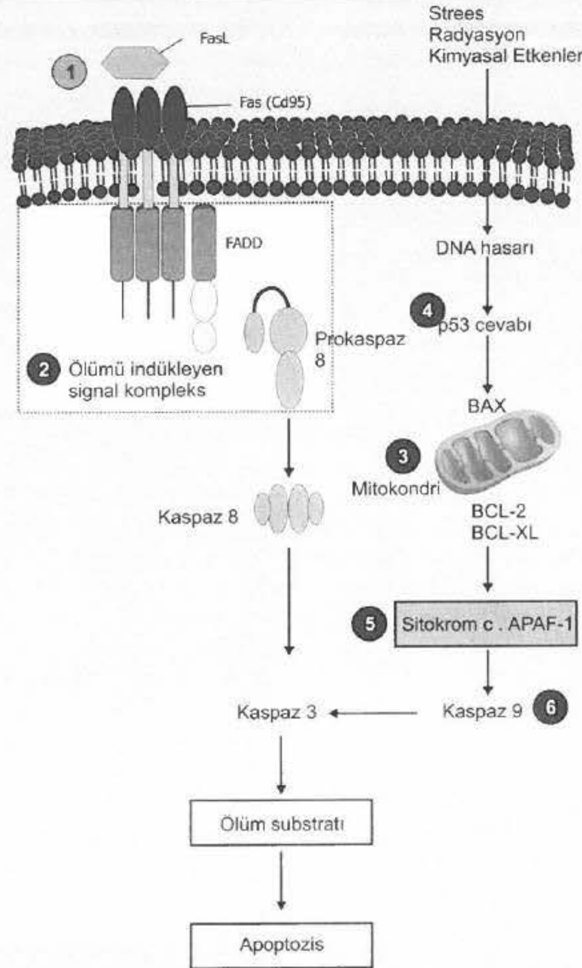
Councilman cisimciği viral hepatitte apoptoz ile oluşan cisimciktir.

Ayrıca endokrin uyarının azaldığı durumlarda, glandüler organlarda duktus tıkanıklığına bağlı olarak, malign tümörlerde ve hücre zedelenmesine yol açan pek çok etkenle apoptoz gelişebilir. Ayrıca cilt hastalıklarından liken planusta görülen **Civatte cisimcikleri** de immünolojik olarak geliştiği düşünülen apoptotik bir cisimciktir.

Apoptozda protein yıkımı sistein proteazlar (calpain-1 ve interlökin-1 Beta konverting enzim) aracılığı ile olur. Bu grup enzimlere kaspaz (caspase) adı verilir. Kaspazlar;

- Protein sindirimi (Çekirdek ve hücre iskelet proteinleri)
- Endonükleaz aktivasyonu: DNA'da çift iplik kırılmaları
- Transglutaminazların aktivasyonu ile protein yıkımını meydana getirirler.

Apoptoz (devamı)



Nekroz-Apoptoz Farkları

	Nekroz	Apoptoz
İnflamasyon	Var	Yok
Gen	Yok	Var
ATP	Eksildiği için nekroz olur	Apoptoz olması için aktif ATP kullanılır
Hücre membranı	Parçalanır	Son ana kadar intakt
Fizyolojik-patolojik	Patolojik	Fizyolojik veya patolojik
Jel elektroforezi	Kesintisiz pattern	Merdiven patterni
Görüldüğü durum	Her zaman patolojik	Fizyolojik-patolojik

Apoptoz ve Nekrozun Karşılaştırılması

	Nekroz	Apoptoz
Uyaran	Hipoksi ve toksinler	Fizyolojik ve patolojik
Histoloji	Hücresel şişme	Tek hücre
Patogenez	Organellerde hasar	Kromatin yoğunlaşması Apoptotik cisimcikler
DNA yıkımı	Rastgele, diffüz	İnternükleozomal
Mekanizmalar	Hipoksi, ATP kaybı	Gen aktivasyonu
	Membran zararı	Endonükleazlar
	Serbest radikal hasarı	Proteazlar
Doku reaksiyonu	İnflamasyon	İnflamasyon yok Apoptotik cisimciklerin fagositozu

NEKROPTOZ

- Nekroptoz, nekroz+apoptozis birlikteliğidir. Nekroz özelliklerini taşır. Ancak programlı hücre ölümüdür. Bu yüzden programlı nekroz olarak bilinir.
- Ancak apoptozdan farkı kaspazlar kullanılmaz, RIP 1 (Receptor interacting protein) ve RIP 3 kompleksi uyarılır.
- RIP yolağının uyarılması mitokondrinin ATP sentezini azaltır, serbest oksijen radikalllerinin sentezini arttırır, lizozom membranının geçirgenliğini arttırır ve hücresel şişmeye neden olur.
- Apoptozun ekstrensek yolağı olan TNF reseptörü uyarılması ile başlar.

PİROPTOZ

- Piroptoz apoptoz ve IL-1 artışı ile karakterize olan durumdur.
- Mikroorganizmalar hücre içine girdikleri zaman inflamazom denilen yapının oluşmasına neden olur. Bu yapının oluşması **IL-1 beta konverting enzimi (Kaspaz-1)** aktifleştirir. Bu ise IL-1'i aktifleştirir. Ayrıca kaspaz -11'de aktifleşir. Hücre şişer, plazma membran bütünlüğü bozulur ve inflamatuvar mediyatörler salınır.

Nekroz - Apoptoz İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Fibrinoid nekroz hangi durumlarda görülür...** Vaskülit, akut romatizmal ateşte kalp tutulumu, malign hipertansiyonda damar duvarı tutulumu
2. **Nekrozun mikroskobik bulguları...** Eozinofili artışı, bazofili azalması, sitoplazmik vakuoller, kalsifikasyon
3. **Hipoksik hücrede neden eozinofili artar...** Denatüre proteinler eozini bağladığı için
4. **Hipoksik hücrede neden bazofili azalır...** Sitoplazmik RNA azalması dolayısıyla hematoksileni bağlayamadığı için
5. **Apoptoz nedir...** Hücrenin intiharı
6. **Apoptoz fizyolojik mi, patolojik midir...** Hem fizyolojik hem patolojik olabilir, ancak nekroz her zaman patolojiktir.
7. **Endometriumda menstrüel siklus kanaması öncesinde, hücrelerde görülen patolojik değişiklik nedir...** Apoptozis
8. **Apoptozda hücrede ilk önce ne görülür...** hücre büzüşür sonra apoptotik cisimler oluşur
9. **Apoptotik cisimciklerin makrofajlar tarafından tanınmasını sağlayan moleküller...** Fosfotidilserin, Trombospondin, C1q
10. **Apoptozda jel elektroforezinde klasik merdiven paterni varken nekrozda diffüz patern oluşur.**
11. **Apoptozun en tipik mikroskobik özelliği...** Kromatinin nükleus kenarında kümelenmesi
12. **Apoptotik cisimler hangi boya ile boyanır...** Annexin V
13. **Apoptoz intrinsik yolda görevli moleküller...** Bim, Bid, Bad, bax- bak, sitokrom C, APAF-1 (apoptoz aktive edici faktör-1), kaspaz 9
14. **Apoptozda ekstrensek yoldaki önemli reseptör ve ligandı...** FAS-FAS ligandı
15. **Ölüm reseptörü olarak bilinen yüzey reseptörü hangisidir...** CD95 (FAS)
16. **Prokaspaz 8'i aktifleştiren molekül...** FADD (Fas assosiated death domain)
17. **FADD apoptozdaki işlevi...** FAS'tan uyarıyı alıp prokaspaz 8'e götürür.
18. **Prokaspaz 8 inhibitörü...** FLİP
19. **Apoptozda p53 etki mekanizması...** BAX genini uyarır, bu da mitokondriyal permeabiliteyi artırıp sitoplazmaya sitokrom C salınmasını sağlar ve kaspazları aktifler.
20. **bcl-2 hangi mekanizma ile apoptozu durdurur...** Mitokondriden sitokrom C çıkışını ve APAF-1'i inhibe eder.
21. **Apoptozisi artıranlar...** P53, Bax, Bak, Bad, Bid, Bim, Bcl-XS
22. **Apoptozisi engelleyenler...**Bcl-2, Bcl-XL,MCL-1
23. **Apoptozu başlatan kaspazlar...** Kaspaz 8 (ekstrensek yol) ve kaspaz 9 (intrensek yol)
24. **Ana yıkıcı kaspazlar...** Kaspaz 3 ve kaspaz 6
25. **Apoptozis inhibe olursa hangi hastalıklar oluşur...** Kanserler, otoimmün hastalıklar
26. **Apoptozis artarsa hangi hastalıklar oluşur...** Nörodejeneratif hastalıklar
27. **Apoptozda inflamasyon yok, gen var, Nekrozda inflamasyon var, gen yok**
28. **Mitokondriden salınan ve apoptozun fizyolojik inhibitörlerini bağlayarak apoptozu aktifleştiren moleküller nelerdir...** Diablo/ smac proteinleri
29. **Apoptozis ve IL-1 artışı ile karakterize ölüm şekli...** Piropitoz
30. **Piropitoziste kullanılan kaspaz...** Kaspaz 11
31. **Nekroz ve apoptozisin beraber görüldüğü ölüm şekli...** Nekropitozis
32. **RIP yolağının kullanıldığı ve kaspazların kullanılmadığı ölüm şekli...** Nekropitozis
33. **Yağlı karaciğer ve reperfüzyon hasarındaki ölüm şekli...** Nekropitozis

HÜCRE İÇİ MADDE BİRİKİMLERİ

1. **Aşağıdakilerden hangisi dokulardaki demir birikimini gösteren histokimyasal yöntemdir?** (Nisan 2001)

   A) Prusya mavisi
   B) Trikom
   C) Gümüşleme
   D) Kongo red
   E) Fontana

Doğru cevap: A

Histopatolojik tanı kriterleri içinde en sık sorulan sorulardan bir hücreye biriken maddenin tanısını hangi boya yardımı ile koyduğumuzdur. Demir bunlar içinde en sık sorulanlardan biridir.

Dokulardaki ferritinden kaynaklanan **sarı-kahverengi** amorf, demir birikimleri **prusya mavisi** boyasıyla reaksiyon vererek maviye dönüşür.

Demir birikiminde başlıca iki patoloji vardır;

1. **Hemosiderozis:** Hemosiderin pigmentinin başlıca doku makrofajlarında birikerek doku hasarı oluşturmadığı patolojidir.
2. **Hemokromatozis:** Aşırı miktarda demir birikimidir. Parankim hücrelerinde hasar oluşturarak organ fonksiyon bozukluğu oluşturur.

Bazı doku birikimlerini gösteren boyalar;

- **Hematoksilen-Eozin:** Rutin boyama.
- **Prusya mavisi:** Demir birikimi.
- **Masson Trichrom:** Kas, bağ ve sinir dokusu ayrımı.
- **Sudan Trichrom:** Lipid boyası.
- **Gümüş Trichrom:** Retikülin liflerini gösterir.
- **Giemsa ve Toluidin Blue:** Mast hücreleri metakromatik boyanır.
- **PTAH:** Nöronal tümörlerde.
- **PAS boya:** Glikojen
- **Fontana (Masson-Fontana):** Melanin
- **Papanicolaou (PAP):** Jinekolojik ve nonjinekolojik sitolojik yaymalarda en fazla kullanılan boyama yöntemidir.
- **Kongo kırmısızı:** Amiloid

2. **Hemakromatoziste, demir birikimini göstermek için pozitif reaksiyon vermesi gereken boya aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2013)

   A) Kongo kırmızısı
   B) Fontana
   C) Prusya mavisi
   D) Papanicolaou
   E) Masson trikrom

Doğru cevap: C

1. sorunun açıklamasına bakınız.

3. **Aşağıdakilerin hangisinde hücre içinde kolesterol ve kolesterol esterlerinin birikmesi en az olasıdır?** (Şubat 2018 Orijinal)

   A) Ksantom
   B) Kolesterolozis
   C) Steatozis
   D) Niemann-Pick hastalığı tip C
   E) Ateroskleroziz

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdakilerden hangisi hücre içi trigliserid birikimine örnektir?** (Şubat 2018 BENZERİ)
>
> A) Ksantalezma
> B) Alfa-1 antitripsin eksikliği
> C) Hepatosteatoz
> D) Ateroskleroz
> E) Ebstein-Armani belirtisi
>
> ***Doğru cevap: C***

Hücre içi madde birikimleri sıklıkla sorulmaktadır. Özellikle trigliserid birikimi ile (steatoz) kolesterol birikiminin karıştırılmaması gerekmektedir.

- **Yağlı değişiklik (Steatoz)**
  - En sık **karaciğer** ve **kalpte** oluşur. Ayrıca iskelet kası ve böbrekte de görülebilir. Yağlanmada ana biriken madde **trigliseridlerdir.** Toksinler, protein malnutrisyonu, diyabet, obezite ve anoksi nedeni ile oluşabilir.
  - Karaciğerde yağlanmanın en sık nedeni **alkol** ve **non-alkolik yağlı karaciğerdir** (obezite, hiperlipidemi, insülin direnci).
- **Kolesterol ve kolesterol esterleri birikimi**
  - **Aterosklerozda** kolesterol içeren lipid vakuolleri ile dolu makrofajlar ve düz kas hücreleri görülür.
  - Kalıtsal ve edinsel hiperlipidemik sendromlarda makrofajlarda kolesterol yüklenmesi olur ve bu makrofajların deri ya da tendonlarda oluşturduğu kitlelere ksantoma, periorbital bölge derisinde birikimine ksantalezma denir.
  - Lizozomal depo hastalığı olan **Niemann-Pick hastalığı tip C,** NPC1 ve NPC2 genlerindeki mutasyona bağlı olarak ortaya çıkar. Hücre içine kolesterol girişi azalır ve çeşitli organlarda birikir.
  - **Kolesterolozis,** kolesterol yüklü makrofajların safra kesesi lamina propriasında fokal birikimidir.
- **Alfa-1 antitripsin eksikliğinde** hatalı alfa-1 antitripsin karaciğerde birikir ve **protein** birikimine örnektir.
- Diyabette hepatositlerde, miyokard hücrelerinde, böbrek tübül epitelinde ve pankreas Langerhans adacıklarının beta hücrelerinde **glikojen** birikir. Böbrek tübüllerindeki birikim **Ebstein-Armani belirtisi** olarak adlandırılır.

4. Plazma hücresinde, immünglobülinlerin birikimi ile oluşan hyalen cisimcik aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 1994)

A) Aschoff cisimciği
B) Negri cisimciği
C) Mallory cisimciği
D) Russel cisimciği
E) Civatte cisimciği

Doğru cevap: D

Bazı moleküllerin hücre içine birikmeleri sıklıkla sorulur. Bunlar biriken molekülün ne olduğu, hücrenin neresine biriktiği, varsa özel ismi gibi parametreler önemli birer soru havuzudur. Russel cismi hücrenin sitoplazmasına birikmesi nedeniyle de sorulabilir.

Russel cisimciği, plazma hücrelerinden salınan immünoglobülin niteliğinde sitoplazmik hiyalen cisimciktir.

Mallory cisimciği; birçok kronik karaciğer hastalığında sitoplazmada biriken sitokeratin proteinidir.

Negri cisimciği ise kuduzda görülür.

Aschoff cisimciği, romatizmal ateşte miyokartta bulunur.

Civatte body, Lichen planus'ta görülen apoptotik keratinositlerdir.

Ig içeren PAS+ inklüzyonlar sitoplazmada bulunuyorsa **Russel body**, çekirdekte bulunuyorsa **Dutcher body** denir. Bu birikimler protein birikimleridir.

5. Aşağıdakilerden hangisi, esas olarak ekstraselüler protein birikimine örnektir? (Nisan 2013)

A) Mallory cismi
B) Amiloid
C) Crooke hiyalini
D) Russell cismi
E) Nörofibriler yumak

Doğru cevap: B

Bir önceki soru ile aynı mantıkta hazırlanmış, bu kez hücre dışına biriken proteini soran bir soru.

Amiloid esas olarak **hücre dışı** biriken, eozinofilik, hatalı katlanmış protein birikimidir.

Mallory cismi başta alkolik karaciğer olmak üzere birçok hastalıkta görülen **hücre içi protein ve sitokeratin** birikimidir.

Russel cismi: Plazma hücre diskrazilerinde izlenen **hücre içindeki sitoplazmik protein** birikimidir.

Crooke hyalini özellikle vücutta kortizolun arttığı durumlarda hipofizdeki **hücre içi** değişikliktir.

Nörofibriler yumak: Alzheimer hastalığında santral sinir sisteminde nöronlarda **intrasellüler** birikimlerdir.

6. Aşağıdaki pigment birikimlerinden hangisi eksojendir? (Eylül 2002)

A) Lipofuksin
B) Hemosiderozis
C) Okronozis
D) Antrakozis
E) Hemokromatozis

Doğru cevap: D

Pigmentlerden her zaman, her sınavda soru çıkabilir. Özellikle intraselüler pigmentler çok sayıda bulunduğu için 4 adet doğru cevap bulunabilir. Önemli olan diğer 5. şıkta verilen ekzojen pigmenti bulabilmektir. Detaylarını iyi biliniz.

En sık görülen eksojen pigment karbon veya kömür tozudur **(antrakozis).** Endojen pigmentler lipofuksin, melanin ve hemosiderindir. (hemakromatozis).

Lipofuskin, lipid peroksidasyon ürünüdür. Yaşlanmayla giderek artan oranda birikir.

Melanin; endojen, hemoglobin türevi olmayan, sarı-kahverengi bir pigmenttir. **Melanositlerde tirozinin, tirozinaz katalizi ile dihidroksifenilalanine oksidasyonu sırasında oluşur** (Bu cümleye dikkat ediniz).

Hemosiderin; hemoglobin türevi, hücre içi demir depolama biçimi olan pigmenttir. En iyi bilinen lokalize hemosiderozis örneği çürüktür.

Hematin, kahverengi siyah pigmenttir. Hemoglobin türevidir. Uygunsuz kan transfüzyonu veya malaryada şiddetli hemolitik kriz ile oluşur. Ferrik demir içermesine rağmen Prusya mavisi ile boyanmaz.

Okronozis alkaptonüride biriken siyah pigmenttir.

7. Aşağıdaki pigmentlerden hangisi tirozin oksidasyonu sonucu oluşur? (Eylül 2004)

A) Hematin
B) Bilirübin
C) Melanin
D) Hemosiderin
E) Hemoglobin

Doğru cevap: C

Patolojide çok rastlamadığımız, biraz daha biyokimya kokan bu tür sorularda hammadde-ürün ilişkisi sorulur.

Melanin, melanositlerde tirozinin **tirozinaz** enziminin katalizörlüğünde dihidroksi - fenilalanine oksidasyonu sırasında oluşan, kahverengi siyah endojen bir pigmenttir. Yalnızca epidermise özgü melanositlerde sentezlenir. Ultraviole radyasyonun zararlarına karşı endojen bir koruyucudur. Her ne kadar melaninin tek kaynağı melanositler ise de pigment deride bulunan **bitişik bazal keratinositlerde** (çiller) veya dermal makrofajlarda da toplanabilir. Melatonin ise triptofandan sentezlenir.

Hematin, hemoglobin yıkım ürünüdür.

Hemosiderin; hemoglobin türevi, hücre içi demir depolama biçimi olan pigmenttir.

Bilirubin, eritrosit yıkım ürünlerinden biridir.

8. **Yaşlanmada aşağıdaki durumlardan hangisi serbest radikallerin etkisiyle ortaya çıkar?** (Eylül 2005)

   A) Serebral atrofi
   B) Prostat hiperplazisi
   C) Parankimatöz organlarda stromal yağlanma
   D) Dermiste solar elastoz
   E) Parankim hücrelerinde lipofuscin birikimi

Doğru cevap: E

Pigment konusunda en detaylı bilinmesi gereken molekül lipofuskindir. Oluşum nedeni, morfolojik özelliği, neyi gösterdiği gibi önemli parametreler bilinmelidir.

PİGMENTLER

Dış ya da iç kaynaklı olabilen renkli maddelerdir.

En sık görülen ekzojen pigment karbon ya da kömür tozudur (antrakoz). Dövme bir diğer eksojen pigmenttir.

Endojen pigmentler **lipofuscin, melanin, bilirübin** ve **hemosiderin**dir.

Lipofuscin, özellikle kalp, karaciğer ve beyinde biriken kahve-sarı renkli bir pigmenttir. Zararlı değildir ama varlığı geçmişteki serbest radikal hasarını gösterir.

Hücre hasarlarından sonra lizozomlar tarafından **yeterince parçalanamayan lipid partiküllerinden** oluşur. Hasar tekrarladıkça birikir ve sonunda görünür hale gelir. Yaşlılık tekrarlayan hücre hasarlarının bir sonucudur. Bu yüzden bu pigment **yaşlılarda** sık görülür.

Serebral atrofi, yaşla beraber beyinde görülen parankim küçülmesidir.

Prostat hiperplazisi, uzun süre androjen etkisine maruz kalan prostatik glandların sayıca artmasıdır.

Yağlanma, ışık mikroskobik olarak reversibl bir hasar biçimidir.

Dermiste solar elastoz, güneş ışınlarındaki mor ötesi radyasyonunun uzun süreli etkisi sonucu dermiste, kalın ve düzensiz bazofilik elastik ipliklerin biçimlenmesiyle belirgin deri zedelenmesi veya dejenerasyonudur.

9. **Distrofik kalsifikasyon için aşağıdakilerden hangisi doğrudur?** (Eylül 87)

   A) Hidropik dejenerasyon
   B) Kalsiyumun kemiklerden mobilize olması
   C) Kalsiyumun zedelenmiş dokuya çökmesi
   D) Kan kalsiyum düzeyinin yüksek olması
   E) Kalsiyumun kemiklerde depolanması

Doğru cevap: C

Madde birikimi başlığında şu ana kadar TUS'ta en çok sorulmuş alt başlık kalsifikasyondur. Özellikle karşılaştırma tipindeki soruları çok sık görürüz. Aşağıdaki tabloyu incelediğinizde iki sütunun karşılaştırılması çok sık kullanılan soru yöntemidir.

Hücrelerde ve dokularda **yağ, kolesterol** (ksantoma, ksantolesma), **protein** (Russel, Dutcher, alfa 1 antitripsin eksikliği, Mallory cisimcikleri, amiloidoz), **glikojen, pigment** (antrakozis, dövme, melanin, hemosiderin, bilirubin, lipofuscin) ve **kalsiyum** birikebilir.

Distrofik kalsifikasyon, serum kalsiyum düzeyi normal olduğu ve kalsiyum metabolizması bozukluğunun olmadığı durumlarda, kalsiyumun, nekrozlu, kronik iltihaplı (tüberküloz granülomu), skarlı bölgelere, **aterom plakları, hasarlı kalp kapağı** ve **Psammom cisimcikleri şeklinde tümörlü dokulara** çökmesidir.

Metastatik kalsifikasyon, kan kalsiyumunun yüksek olduğu durumlarda, kalsiyumun normal dokulara (damar duvarı, böbrek tubulleri-nefrokalsinozis, akciğer-mide mukozası) birikimini ifade eder.

Distrofik Kalsifikasyon	Metastatik Kalsifikasyon
• Aterosklerozda damar duvarında • Pankreatitte yağ nekrozunda • Tüberküloz granülomlarında • Psammom cisimcikleri (tiroid papiller, over seröz tümörleri, menenjiom gibi tümörlerde) • Diğer tümöral kalsifikasyonlar	• Primer hiperparatiroidizm (en sık sebebi paratiroid adenomu) • Sekonder hiperparatiroidizm (böbrek yetmezliği; fosfor yüksekliği nedeniyle hiperparatiroidizm olur) • İmmobilizasyon, kemiğin Paget hastalığı gibi kemikten kalsiyum salınımının arttığı durumlar • Kemiğe metastaz yapan bazı tümörler • Multiple miyelom • Ektopik PTH üretimi (akciğer skuamöz, renal hücreli kanser) • Sarkoidoz **(D vitamini prekürsörleri artar)** • Süt - alkali sendromuna yol açan maddelerin alınımı

10. **Aşağıdakilerden hangisi metastatik kalsifikasyona örnek olarak gösterilebilir?** (Nisan 96)

   A) Tüberküloz granülomu
   B) Aterom plağı
   C) Hiperparatiroidide görülen nefrokalsinosis
   D) Metastatik tümörde görülen kalsifikasyon
   E) Tiroid papiller karsinomda görülen psammom cisimcikleri

Doğru cevap: C

9. sorunun açıklamasına bakınız.

11. **Aşağıdakilerden hangisi metastatik kalsifikasyon örneğidir?** (Nisan 2002)

   A) Plevral kalsifikasyon **B)** Kalsifiye lenfadenit
   C) Kalsifiye ateroskleroz **D)** Nefrokalsinozis
   E) Kalsifiye tiroid nodülü

Doğru cevap: D

9. sorunun açıklamasına bakınız.

12. Aşağıdakilerin hangisinde metastatik kalsifikasyon gelişebilir? (Nisan 2010)

A) Yağ nekrozu
B) Nekrozlu tüberküloz granülomu
C) Ateroskleroz
D) Multipl miyelom
E) Hasarlı kalp kapakçıkları

Doğru cevap: D

9. sorunun açıklamasına bakınız.

13.Aşağıdakilerden hangisinde distrofik kalsifikasyon görülür? (Eylül 2014 Orjinal)

A) Multipl miyelom **B)** Sarkoidoz
C) Renal osteodistrofi **D)** Tiroid papiller kanseri
E) D vitamini intoksikasyonu

Doğru cevap: D

9. sorunun açıklamasına bakınız.

Hücre İçi Madde Birikimleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Yağlanmanın en sık görüldüğü yerler...** Karaciğer ve kalp
2. **Alkolizmde karaciğer yağlanmasının nedeni...** NAD azalması
3. **Kalpte tigroid (kaplan postu) görünümünün nedeni...** yağlanma
4. **Testis biyopsisinde kaplan postu görünümünün nedeni...** seminom
5. **Yağ boyası...** Sudan IV, Oil red
6. **Deri ya da tendonlarda kolesterol birikimi...** ksantoma
7. **Periorbital bölge derisinde kolesterol birikimi...** ksantalezma
8. **İntrasitoplazmik ve intranükleer protein birikimleri sırasıyla...** Russel body, Dutcher body
9. **Russel cismini oluşturan nedir...** Plazma hücre diskrazilerinde hücre içi protein sentezini yapan ER'nin büyümesi
10. **İskelet proteini birikim örnekleri...** mikrotübüller, aktin, miyozin, intermedier filamanlar
11. **İntermedier filaman örnekleri...** keratin (epitel), nörofilamanlar (nöron), desmin (kas), vimentin (bağ doku), glial filamanlar (astrosit)
12. **Mallory cismi ne içerir...** sitokeratin
13. **Alzheimer'deki nörofibriler yumak ne içerir...** Tau proteini
14. **Hatalı katlanmış protein yanıtı aşamaları...** Şaperon sentez artışı (HSP 70 proteini gibi), protein sentezinde azalma, ubiquitin-proteozom yolu uyarılması, kaspazların aktifleşmesi
15. **Hatalı katlanmış proteinlerin ATP bağımlı yıkımından sorumlu olan...** ubiquitin
16. **Hatalı protein birikimi ile giden hastalıklar...** Alzheimer,Huntington, Parkinson, Tip II DM,kistik fibrozis, ailevi hiperkolesterolemi, Tay-Sachs, retinitis pigmentoza, Creutzfeldt-Jakob hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği
17. **Böbrek tübül epitelinde glikojen birikimi hangi belirtiyi oluşturur...** Ebstein Armani belirtisi
18. **Endojen pigmentler nelerdir...** Lipofuskin, melanin, bilirubin, hemosiderin, okronozis
19. **Lipofuskin ne zaman oluşur...** Yaşlılık, malnutrisyon, kaşeksi
20. **Serum kalsiyumu normal, nekrotik dokuya birikim hangi kalsifikasyon...** Distrofik kalsifikasyon
21. **Serum kalsiyumu yüksek, dokular normal hangi kalsifikasyon...** Metastatik kalsifikasyon
22. **Metastatik kalsifikasyon nedenleri...** Hiperkalsemi yapan nedenler
23. **Distrofik kalsifikasyon örneği olan Psammom cisimcikleri hangi tümörlerde görülür...** Tiroid papiller, over seröz tümörleri, menenjiom

ADAPTASYON MEKANİZMALARI

1. Hücre boyutunun artması aşağıdaki adaptasyon örneklerinden hangisinin <u>temel</u> özelliğidir? (Eylül 2006)

A) Laktasyonda memenin büyümesi
B) Kapak hastalıklarında miyokart kalınlaşması
C) Solunum yollarında skuamöz epitel oluşması
D) Yaşlılıkta girusların incelip sulkusların genişlemesi
E) Nodüler guatrda tiroid büyümesi

Doğru cevap: B

Adaptasyon mekanizmaları defalarca TUS'ta sorulmuş bir konudur. Soru sayısının fazla olmasının en önemli nedeni sebep-sonuç ilişkisi kurularak çeldiricili soru oluşturabilecek kadar örneğinin mevcut olmasıdır. Genellikle hipertrofi ve hiperplazi birbirleriyle karşılaştırılırken, atrofi ve metaplazi izole olarak sorulur.

ADAPTASYON MEKANİZMALARI

1- HİPERPLAZİ

Hiperplazi organ ve dokularda **hücrelerin sayısında artış ile karakterize adaptasyon mekanizmasıdır.** Bölünebilme kabiliyeti olan hücrelerde olur (Epitelyal, hematopoetik ve bağ dokusu gibi).

Fizyolojik hiperplazi, hormonal hiperplazi (menstrüasyonda **endometriyumun östrojen etkisi ile kalınlaşması**, pubertede veya gebelikte **meme epitel hücrelerinin sayısının artması**) ve kompansatuvar hiperplazi (**karaciğerin** parsiyel eksizyonu sonrasında kalan karaciğer dokusunun eski boyutlarına ulaşması) şeklinde görülebilir.

Patolojik hiperplazi, hormonların ya da büyüme faktörlerinin **uzun süreli uyarımından** sonra oluşur. Endometriumda östrojen ve progesteron arasındaki dengenin östrojen lehine bozulması patolojik **endometriyal hiperplaziye** bir örnektir.

2- HİPERTROFİ

Organellerin **sayısında** ve **hücre boyutunda** artışla giden, hücre sayısında artış görülmeyen büyümedir. Bölünme yeteneği olmayan hücrelerde **(İskelet ve kalp kasları)** görülür.

Fizyolojik hipertrofi, hamilelik esnasında uterusta östrojen etkisi ile düz kas hipertrofisi ve düz kas hiperplazisi şeklinde görülebilir.

Patolojik hipertrofi, sistemik hipertansiyon ya da aort kapak hastalıklarında sol ventrikül miyokardında görülür.

*** **İskelet kası, kalp kası ve nöronların bölünme yeteneği olmadığı için hipertrofi örneği olarak sorularda sıklıkla miyokart kullanılır.**

Hipertrofide hücresel büyümeyi asıl sağlayan değişim hücre içinde **protein sentez artışıdır**. Bu yüzden **granüllü endoplazmik retikulum** sayısında artış görülür.

3- ATROFİ

Özellikle protein ve **organellerinin azalmasından** dolayı hücre boyutunda görülen küçülmedir.

Sebepleri:

- **Fizyolojik atrofi:**
  - Doğumdan sonra uterusun küçülmesi.
  - Embriyogenezde tiroglossal kistin ve notokortun küçülmesi.
- **Patolojik atrofi nedenleri**
  - Azalmış işgücü
  - İnervasyon kaybı
  - Azalmış kan akımı, yetersiz beslenme
  - Endokrin stimülasyonun kaybı
  - Yaşlanma
  - Basınç

Atrofik hücrelerin fonksiyonları azalır. Ama ölü değildirler. Organellerde otofaji yoluyla kayıp olur ve **otofajik vakuoller artar**. Sindirime dirençli elemanlar ise **lipofuscin granülleri şeklinde birikir.** Organ kahverengi bir renk alabilir **(Brown atrofi).**

4- METAPLAZİ

Epitelyal ya da mezenşimal bir erişkin hücre tipinin yerini bir başkasının almasıyla karakterize bazen geri dönüşebilir değişikliktir. En sık epitel dokusunda ve skuamöz metaplazi şeklinde görülür.

- **Sigara içenlerde ve vitamin A eksikliğinde** solunum sisteminde kolumnar epitel **skuamöz** epitele dönüşür.
- **Barret özefajitinde** skuamöz epitel, kolumnar epitele dönüşür.
- **Kronik sistitte** transisyonel mesane epiteli skuamöz epitele dönüşür.
- Mezenşimal dokularda kıkırdak, kemik, yağ dokusuna metaplaziler olabilir. Travmadan sonra iskelet kasında kemik metaplazisi görülebilir ve **"myositis ossifikans"** adı verilir.

2. **Hücresel adaptasyon mekanizmalarından hangisinde, hücre içi protein yapımında artış, ana etken olarak rol alır?** (Eylül 2011)

   A) Metaplazi **B)** Displazi
   C) Hiperplazi **D)** Atrofi
   E) Hipertrofi

Doğru cevap: E

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Hipertrofi hücrenin boyutunun artmasıdır. Temel mekanizma hücre içi protein yapımında artıştır.

Displazi epitel içine sınırlı kanserdir. Bir sonraki basamak **insitu kanserdir.**

3. **Sistemik hipertansiyonu olan bir hastada kalp kasında gözlenen değişiklik aşağıdakilerden hangisi ile ifade edilir?** (Nisan 2014 Orijinal)

   A) Patolojik atrofi
   B) Patolojik hipertrofi
   C) Patolojik hiperplazi
   D) Fizyolojik hiperplazi
   E) Fizyolojik atrofi

Doğru cevap: B

Adaptasyon mekanizmalarını irdeleyen bir soru!

1. sorunun açıklamasına bakınız.

4. **Gebelik süresince uterusun belirgin bir şekilde büyümesi esas olarak aşağıdaki hücresel adaptasyonlardan hangisinin sonucunda oluşur?** (Nisan 2015 Orijinal)

   A) Hiperplazi **B)** Apoptozis
   C) Metaplazi **D)** Hipertrofi
   E) Atrofi

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisinde görülen adaptasyon primer olarak fizyolojik hipertrofi örneğidir? (Nisan 2015 BENZERİ)

A) Hipertansiyonda sol ventrikül büyümesi
B) Menstrüel siklusta endometriyumun kalınlaşması
C) Laktasyon döneminde meme dokusunun büyümesi
D) Bronşun kolumnar epitelinin skuamöz epitele dönüşmesi
E) Gebelik süresince uterusun büyümesi

Doğru cevap: E

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Gebelikte her ne kadar ihtiyaç durumunda uterus düz kas sayısında artış görülse de sorusa primer olarak sorumlu adaptasyon sorulmuş. Bu nedenle uterustaki büyümenin primer mekanizması fizyolojik hipertrofidir.

** Hipertrofideki hücre daha da zorlanırsa apoptoz veya nekroz ile ölür. Bunun örneği ise hipertrofiye giden kalbin en sonunda kalp yetmezliğine girmesidir.

** **Fosfoinositid-3 kinaz/AKT yolağı** fizyolojik hipertrofide kullanılırken **G-protein coupled reseptör** yolağı patolojik hipertrofide kullanılır.

5. **Aşağıdakilerden hangisinde lipofuskin granüllerinin görülmesi karakteristiktir?** (Eylül 2015 Orjinal)

A) Hiperplazi B) Metaplazi
C) Hipertrofi D) Atrofi
E) Displazi

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki adaptasyon tiplerinden hangisinde hücrede artmış otofajik vakuoller görülür? (Eylül 2015 BENZERİ)

A) Fizyolojik hiperplazi
B) Patolojik hiperplazi
C) Patolojik hipertrofi
D) Atrofi
E) Metaplazi

Doğru cevap: D

Adaptasyon mekanizmalarını yorum yaparak çözmemizi gerektiren bir soru. Lipofuskin, yaşlılık pigmentidir. Dolayısıyla yaşlılarda görülen adaptasyon mekanizması nedir diye düşünürsek yapılabilecek bir soru.

ATROFİ

Özellikle protein ve organellerinin azalmasından dolayı hücre boyutunda görülen küçülmedir.

Sebepleri:

- **Fizyolojik atrofi:**
  - Doğumdan sonra uterusun küçülmesi.
  - Embriyogenezde tiroglossal kistin ve notokortun küçülmesi.
- **Patolojik atrofi nedenleri:**
  - Azalmış işgücü
  - İnervasyon kaybı
  - Azalmış kan akımı, yetersiz beslenme
  - Endokrin stimülasyonun kaybı
  - Yaşlanma
  - Basınç

Atrofik hücrelerin fonksiyonları azalır. Ama ölü değildirler. Organellerde otofaji yoluyla kayıp olur ve **otofajik vakuoller artar.** Sindirime dirençli elemanlar ise **lipofuskin granülleri şeklinde birikir.** Organ kahverengi bir renk alabilir **(Brown atrofi).**

Displazi, hücrenin sıralanmasının ve matürasyonunun bozulmasıdır. Başka bir deyişle epitel içinde malign hücrelerin görülmesidir. Displazinin invaziv kansere ilerleme zorunluluğu yoktur.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

** Atrofide artmış bir otofaji ve bunun sonucunda da **artmış otofajik vakuoller** görülür.

6. **Aşağıdaki dokulardan hangisinde metaplazi <u>daha sık</u> görülür?** (Eylül 87)

A) Kemik dokusu B) Kıkırdak dokusu
C) Epitel dokusu D) Düz kas dokusu
E) Çizgili kas dokusu

Doğru cevap: C

Metaplazi, tanım olarak da diğer adaptasyon mekanizmalarından farklı olduğu için tanımı, mekanizması ve örnekleri daima TUS'un vazgeçilmezlerinden olmuştur.

Metaplazi; matür bir hücrenin uyaranlara cevap verebilmek için **daha dayanıklı bir hücreye dönüşmesidir.** Bazı durumlarda geri dönüşlüdür. **En sık epitel dokusu**nda görülür. Solunum yolu epiteli, özofagus epiteli, mesane epiteli gibi dokularda metaplazi sık görülür. Metaplaziyi belirleyen en önemli faktör irritanın tipidir.

Bazı önemli örnekler:

- **Sigara içenlerde ve A vitamini eksikliğinde** solunum sisteminde kolumnar epitel, skuamöz epitele dönüşür.
- **Barret özofajitinde** skuamöz epitel, kolumnar epitele dönüşür.
- **Kronik sistitte** transisyonel mesane epiteli skuamöz epitele dönüşür.
- Mezenkimal dokularda kıkırdak, kemik, yağ dokusunda metaplazi görülebilir. Travmadan sonra iskelet kasında kemik metaplazisi görülebilir **(myozitis ossifikans)**

Myozitis ossifikans dışındaki tüm adaptif değişiklikler geri dönüşümlüdür.

7. **Olgun bir hücrenin başka bir hücreye dönüşmesine ne ad verilir?** (Eylül 89)

A) Displazi B) Metaplazi
C) Anaplazi D) Hiperplazi
E) Atrofi

Doğru cevap: B

6. sorunun açıklamasına bakınız.

8. **Bir hücrenin farklı yapıdaki başka bir hücreye reversible olarak dönüşmesine ne denir?** (Eylül 91)

A) Atrof B) Metaplazi
C) Hipertrofi D) Hiperplazi
E) Displazi

Doğru cevap: B

6. sorunun açıklamasına bakınız.

9. On yedi yaşında bir erkek kolunda kitle ve ağrı yakınmalarıyla başvuruyor. Öyküsünden 3 hafta önce basketbol oynarken koluna darbe aldığı öğreniliyor. Radyolojik incelemede iyi sınırlı, periferik kalsifikasyonları olan yumuşak doku lezyonu saptanıyor.

Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2007)

A) Myositis ossifikans B) Fibromatozis
C) Ewing sarkomu D) Osteosarkom
E) Fibrosarkom

Doğru cevap: A

Bu soruda etyolojik ajan sorunun en önemli ipucudur. Travma sonrası ortaya çıkan ağrılı kitle miyozitis ossifikansı düşündürüyor.

6. sorunun açıklamasına bakınız.

Fibromatozis, fibroblastik aktivitenin artmasıyla meydana gelen kontraktürdür.

Ewing sarkomu, 1. dekadın en sık görülen kemik kanseridir.

Osteosarkom, malign melanom hariç tutulursa, kemiğin en sık görülen primer malign tümörüdür.

Fibrosarkom, fibroblast kaynaklı malign yumuşak doku sarkomudur ve insülin salınımı ile hipoglisemiye neden olabilir.

10. Bronşiyal silyalı kolumnar epitelin skuamöz epitele dönüşmesi aşağıdaki adaptasyon mekanizmalarından hangisine örnektir? (Nisan 2008)

A) Hiperplazi B) Hipertropi
C) Metaplazi D) Atrofi
E) Displazi

Doğru cevap: C

6. sorunun açıklamasına bakınız.

Metaplazi, bir adult hücre tipinin yerini bir başka adult hücrenin almasıyla karakterize geri dönüşümlü bir değişikliktir.

Displazi normal bir epitel tabakasında, epitel sıralanmasının, epitel olgunlaşmasının bozulması ve hücrelerin **atipi** kazanmasıdır. Bazal membran sağlam ise, epitelin alt 1/3'ünde olan displaziye **grade 1 diplazi,** alt 2/3'ünde olan displaziye **grade 2 displazi,** 3/3 ünde görülen displaziye **grade 3 displazi (karsinoma in situ)** denir.

11. Endojen ve ekzojen uyaranlara karşı hücrenin canlılığını koruyarak, olgun bir hücre tipinin bir başka olgun hücre tipine dönüşümü ile kendini gösteren adaptif patolojik değişim aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2010)

A) Hiperplazi B) Nekroz
C) Atrofi D) Metaplazi
E) Apoptoz

Doğru cevap: D

6. sorunun açıklamasına bakınız.

12. Safra kanallarında taş iritasyonu sonucu kolumnar epitelin yerine çok katlı yassı epitelin geçmesi, aşağıdaki hücresel adaptasyon mekanizmalarından hangisine örnektir? (Nisan 2013)

A) Hiperplazi B) Hipertrofi
C) Metaplazi D) Atrofi
E) Displazi

Doğru cevap: C

6. sorunun açıklamasına bakınız.

A vitamini eksikliğinde ve sigara içenlerde akciğerlerde ve meme duktuslarında skuamöz metaplazi olabilir. Memede olan bu değişiklik sonucunda Zuska hastalığı ortaya çıkar.

Patolojide kullanılan histokimyasal boyalar

Boya	Boyanan komponent
Periyodik asit schiff (PAS)	Glikojen (PAS+; D.PAS-), Glikoproteinler (mukus) (PAS+,D.PAS+), Bazal membran, Mantarların hücre duvarı
Sudan black, Oil Red O	Lipidler
Prusya mavisi	Demir, hemosiderin
Kongo kırmızı	Amiloid (polerize ışıkta doğrulanmalı)
Modifiye giemsa (rutinde kullanılan)	Mide mukozasında H. pylori'nin görülebilmesi
Warthin-Starry (en iyi boyayan)	
Masson fontana	Melanin
Masson trikrom	Kollajen tip I
Retikülin	Kollajen tip III
Toliudin blue ve giemsa	Metakromazi göstermek için (mast hücreleri)
Luksol fast blue	Myelin
Metil green pyronin	RNA
Rodamin ve orsein	Bakır

Adaptasyon Mekanizmaları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Siğiller ve taşlılarda prostattaki büyüme temel olarak hangisine örnektir...** Hiperplazi
2. **Fizyolojik hipertrofide kullanılan yolak...** Fosfoinositid- 3 kinaz/AKT
3. **Patolojik hipertrofide kullanılan yolak...** G-protein coupled reseptör yolağı
4. **Hücre maddesi, protein ve organellerin azalmasıyla karakterize adaptasyon...** Atrofi
5. **Fizyolojik atrofi nedenleri...** Embriyogenezde notokordtiroglossal kistin küçülmesi, doğumdan sonra uterusun küçülmesi
6. **Yaşlılıkta sıklıkla görülen adaptasyon...** Atrofi
7. **Lipofuskin birikimi ile hangi atrofi görülür...** Brown (kahverengi) atrofi
8. **Atrofide uyarılan yolak...** ubiquitin-proteozom yolağı
9. **Metaplazi en çok nerede olur...** Epitel
10. **En sık epitel metaplazisi...** kolumnar epitelin skuamöz epitele dönüşmesi
11. **Hücresel yaşlanmayı artıranlar...** Telomer kısalması, serbest radikaller, DNA tamir defektleri ve anormal insülin/İGF anormal sinyalleri
12. **Hücresel yaşlanmayı azaltanlar...** kalori kısıtlaması ve sirtuin artışı
13. **Sirtuin proteinlerinin görevleri...** metabolik aktiviteyi arttırır, apoptozu azaltır, protein katlanmasını sağlar ve serbest oksijen radikal hasarını engeller, insülin sensitivitesini arttırır.
14. **Wermer sendromundaki hangi enzim defekti erken yaşlanmaya neden olur...** DNA helikaz enzimi

İNFLAMASYON

İNFLAMASYONUN KİMYASAL MEDİYATÖRLERİ

1. Akut iltihabi cevapta, aşağıdaki maddelerden hangisi hücrelerde önceden sentezlenerek depolanmış olarak bulunur? (Eylül 97)

A) Prostaglandinler **B)** Lökotrienler
C) Sitokinler **D)** Histamin
E) Trombosit aktive edici faktör

Doğru cevap: D

İnflamasyon medyatörleri konunun en başında iki şekilde sınıflanırlar: 1) Hücrenin nereden kaynaklandığına göre (Hücre kaynaklı- plazma protein kaynaklı), 2) Medyatörün erken (depo) ya da geç dönem medyatörü olmasına göre. Bu nedenle bu sınıflamalardan karşılaştırma soruları çok sık sorulur.

✓ **Hücre kökenli Mediyatörler:**

- **Vazoaktif aminler:** Histamin, serotonin.
- **Araşidonik asit metabolitleri:** Prostoglandinler, lökotrienler ve lipoksinler.
- **Platelet aktive edici faktör**
- **Sitokinler +**
- **Reaktif oksijen radikalleri**
- **Nitrik oksit**
- **Lökositlerin lizozomal enzimleri**
- **Nöropeptitler**

✓ **Plazma proteinlerinden köken alan mediyatörler:**

- **Koagülasyon sistemi**
- **Kinin sistemleri**
- **Kompleman komponentleri**

Mediyatörlerin önemli özellikleri

- **Depo halde bulunan ve hücresel mediyatörler:** Vazoaktif aminler (Histamin, seratonin) ve lizozomal enzimler
- **Depo halde bulunmayan (yeniden sentezlenen) ve hücresel mediyatörler:** Diğerleri
- **Karaciğerden sentezlenenler:** Kinin, kompleman ve pıhtılaşma sistemi
- **Hücre membran kökenliler:** Araşidonik asit metabolitleri ve platelet aktive edici faktör

"İnflamasyonun kimyasal medyatörleri" başlıklı şekile bakınız.

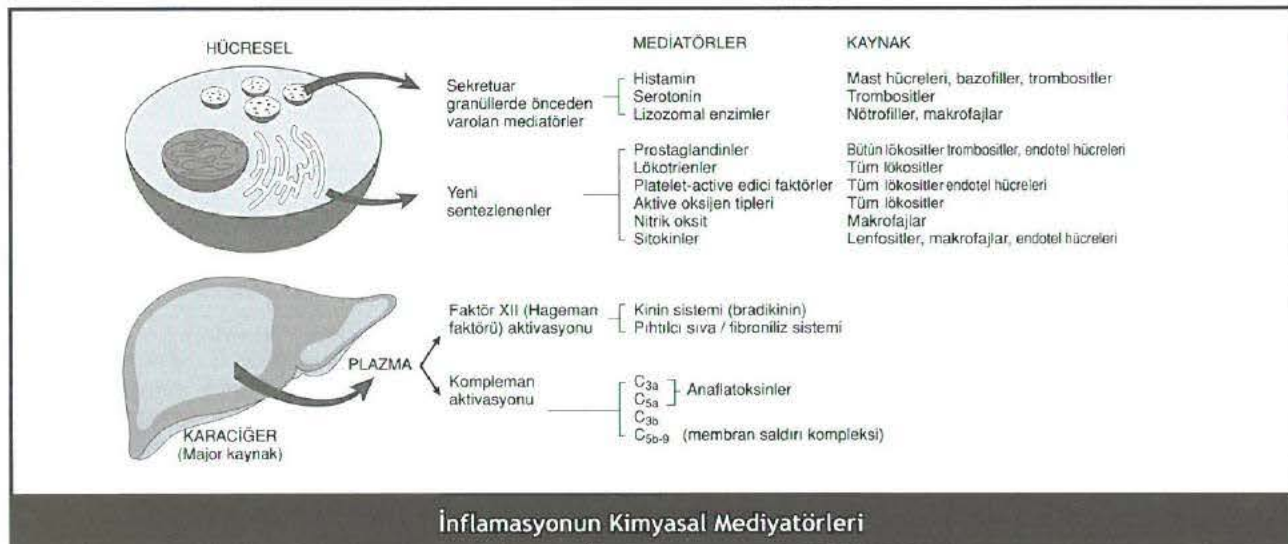
Histamin, bazofil, mast hücreleri ve trombositlerden salınan depo halinde bulunan erken dönem medyatörüdür. Bazofil ve mast hücrelerine bağlı bulunan IgE'lere spesifik antijenlerin bağlanması, **anaflatoksin** adı verilen **C3a** ve **C5a**'nın özel reseptörlere bağlanmasıyla granüllerde depolanan histamin ortama salınır. Sıcak ve soğuk gibi fiziksel uyaranlar, IL-1 ve nötrofil, monosit ve trombositlerden salınan faktörlerle histamin salınımı gerçekleşebilir. Ayrıca agregasyon sırasında trombositlerden de **histamin** salınır.

"Başlıca İnflamasyon Mediyatörlerinin Etkileri" başlıklı tabloya bakınız.

2. Aşağıdakilerden hangisi, akut inflamasyonda rol oynayan, plazma proteinleri kaynaklı mediyatördür? (Nisan 2012)

A) Histamin **B)** Prostaglandin
C) Reaktif oksijen türevleri **D)** Lipoksin
E) Bradikinin

Doğru cevap: E



İnflamasyonun Kimyasal Mediyatörleri

Başlıca İnflamasyon Mediyatörlerinin Etkileri		
Mediyatör	**Kaynak**	**Başlıca Etkileri**
Hücre Kaynaklı		
Histamin	Mast hücreleri, bazofiller, trombositler	Vazodilatasyon, artmış vasküler permeabilite, endotel aktivasyonu
Serotonin	Trombositler	Vazodilatasyon, artmış vasküler permeabilite
Prostaglandinler	Mast hücreleri, lökositler	Vazodilatasyon, ağrı, ateş
Lökotrienler	Mast hücreleri, lökositler	Artmış vasküler permeabilite, kemotaksi, lökosit adezyonu ve aktivasyonu
Trombosit-aktive eden faktör	Lökositler, endotel hücreleri	Vazodilatasyon, artmış vasküler permeabilite, lökosit adezyonu, kemotaksi, degranülasyon, oksidatif yıkım
Reaktif oksijen türleri	Lökositler	Mikropların öldürülmesi, doku hasarı
Nitrik oksit	Endotel, makrofajlar	Vasküler düz kas gevşemesi; mikropların öldürülmesi
Sitokinler (TNF, IL-1 gibi)	Makrofajlar, lenfositler, endotel hücreleri, mast hücreleri	Lokal endotel aktivasyonu (adezyon moleküllerinin artışı), sistemik akut-faz yanıtı; şiddetli enfeksiyonlar, septik şok
Kemokinler	Lökositler, aktif makrofajlar	Kemotaksi, lökosit aktivasyonu
Plazma Protein Kaynaklı		
Kompleman	Plazma (karaciğerde yapılır)	Lökosit kemotaksi ve aktivasyonu, opsonizasyon, vazodilatasyon (mast hücre uyarısı)
Kininler	Plazma (karaciğerde yapılır)	Artmış vasküler permeabilite, düz kas kontraksiyonu, vazodilatasyon, ağrı
Pıhtılaşma sırasında aktive olmuş proteazlar	Plazma (karaciğerde yapılır)	Endotel aktivasyonu, lökosit toplanması

IL-1, interlökin 1; TNF, tümör nekrozis faktörü

Bradikinin plazma proteinlerinden köken alan bir medyatördür.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

3. **Aşağıdaki inflamasyon mediyatörlerinden hangisi plazma protein kaynaklı olup, hücrelerden <u>salınmaz</u>?** (Nisan 2014 Orijinal)

A) Araşidonik asit metabolitleri
B) Sitokinler
C) Lizozomal enzimler
D) Vazoaktif aminler
E) Kompleman protein sistemi

Doğru cevap: E

Dört doğru, bir yanlış.. Bunları nerde bir araya getirebilirsek kesin soru olur.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

4. **Akut iltihapta damar permeabilitesinin erken dönemde artmasında <u>en etkili</u> olan aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 95)

A) Bradikinin **B)** Lökotrien BC4
C) PAF **D)** Histamin
E) Tromboksan A2

Doğru cevap: D

Bu soruyu erken-geç medyatör ayrımı yapan bir soru gibi algılamak kolaylıkla çözmeyi sağlar.

Akut iltihapta, damar permeabilitesini erken dönemde histamin arttırır. Histamin hücrelerde daha önceden sentezlenmiş hazır halde bulunan bir depo medyatörüdür.

Diğer şıklarda verilen medyatörler geç dönem medyatörüdür.

5. **Aşağıdaki araşidonik asit metabolitlerinden hangisi trombosit agregasyonunu indükler?** (Nisan 2005)

A) LTB4 **B)** PGI2
C) PGG2 **D)** LTE4
E) TxA2

Doğru cevap: E

Araşidonik asit iki ayrı enzim etkisiyle farklı ürünlere dönüşebildiği için karşılaştırma sorularında en sık başvurulan başlıklardan biridir. Bu nedenle aşağıdaki tabloyu incelerken önce her iki enzimin kaidesini oluşturan son ürünleri ve etkilerini öğrenelim, sonra istisnaları bulup çıkaralım.

Araşidonik asit metabolizması başlıca iki enzim yolunu izler:

1) Siklooksijenaz,
2) Lipooksijenaz.

- **Siklooksijenaz yolu:** Bu yolun ürünleri arasında prostoglandin (PG) E2 , PGD2, PGF2α, PGI2 (prostasiklin) ve tromboksan A2 (TXA2) bulunur. **PGI2,** vazodilatasyon ve trombosit agregasyonu inhibisyonuna neden olurken, PGD2, PGF2α ve PGE2 vazodilatasyona neden olur. Trombositlerde

sentezlenen **TXA2, vazokonstrüktör ve trombosit agregasyonunu artırıcı** etki yapar.

- **Lipooksijenaz yolu:** Bu yolun ürünleri, **Lökotrien A4 (LTA4), LTB4, LTC4 ve LTC4'ün alt ürünleri olan LTD4 ve LTE4**'tür. LTB4, nötrofiller için güçlü bir **kemotaktik** ajandır. Diğer lökotrienler **vazokontrüksiyon, bronkospazm ve artmış vasküler permeabiliteye** neden olur **Lökotrien**lerin trombosit agregesyonuna etkileri yoktur.

"Araşidonik Asit Metabolitlerinin Oluşumu ve İnflamasyondaki Etkileri" başlıklı şekile bakınız.

6. **Aşağıdakilerden hangisinin vazodilatasyon yapıcı etkisi <u>yoktur</u>?** (Eylül 2013 Orijinal)

A) Prostasiklin
B) Platelet aktive edici faktör
C) Lökotrien C4
D) Nitrik oksit
E) Histamin

Doğru cevap: C

Soru inflamasyonu kimyasal mediyatörlerinin damarlar üzerindeki etkilerini bilip bilmediğimizi sorguluyor. Daha önce benzerleri çıkmış olan bir TUS sorusu.

Araşidonik asitin COX (siklooksijenaz) yolunun son ürünlerinde ana kaide vazodilatasyon yapmaktır (prostaglandinlerde olduğu gibi). Ama lipooksijenaz yolunun ana kaidesi lökotrienlerin tüm düz kasları kasmasıdır. Bu da bir karşılaştırma sorusu.

Prostasiklin (PGI2): Endotelde araşidonik asitten siklooksijenaz enzimi ile sentezlenen mediyatörlerden biri olan prostasiklin(PGI2), PGE2, PGD2 ve PGF2alfa gibi vazodilatatör etkiye sahiptir. Tromboksan A2'nin aksine agregasyonu engeller.

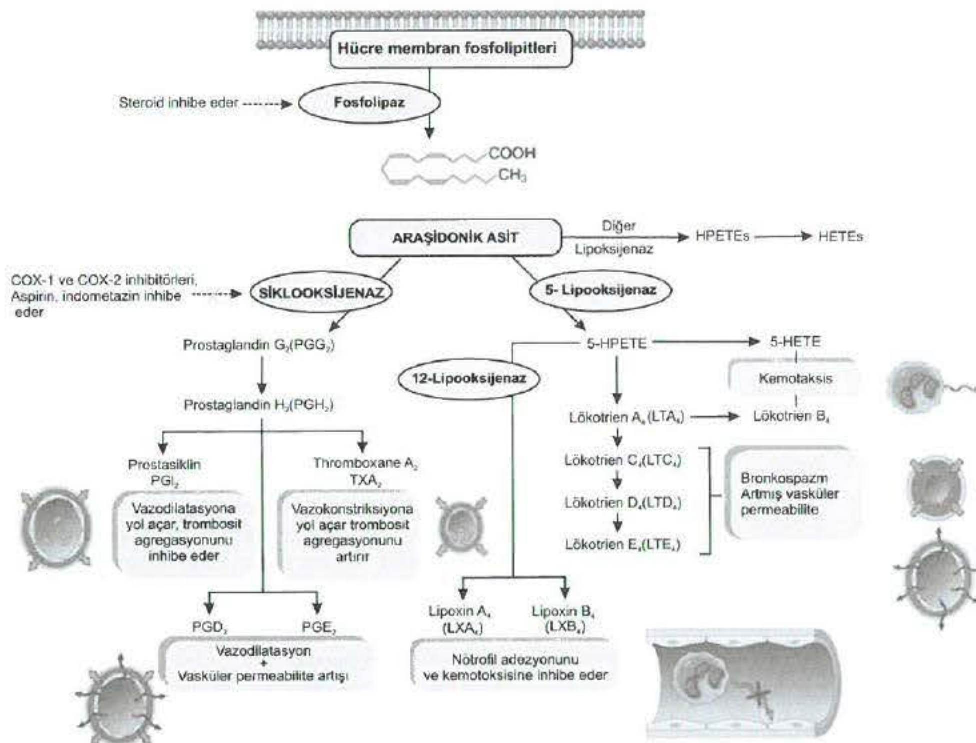
Nitrik oksit: Damar duvarında vazodilatasyon, SSS'inde nörotransmiter, mikobisidal etki, trombosit agregasyonunun engellenmesi ve lökosit göçünü engelleyen NO, L-argininden NOS enzimi yardımı ile sentezlenen bir kimyasal medyatördür.

Platelet aktive edici faktör (PAF): Doza bağımlı olarak vazodilatasyon yanısıra vazokonstrüksüyon yapıcı etkisi vardır. Trombosit agregasyonunu aktifler. Araşidonik asit gibi membran fosfolipitlerinden sentezlenir.

Lökotrien C4: Araşidonik asitten lipooksijenaz enzimi ile sentezlenen LTC4 **damar ve damar dışı düz kaslarda spazm yapıcı etkisi ile vazospazm yapar.** Endotelleride kastığından damar geçirgenliğini arttırır.

Histamin: İnflamasyonda ilk salınan mediatörlerden olan histamin depo halinde bulunur ve etkisi yarım saat kadardır. Histaminaz ile inaktive olur. Histamin damarda vazodilatasyon yaparken damar dışı düz kaslarıda kasar.

Şıklarda verilenlerden sadece lökotrien C4 vazokonstrüksiyon yapar. Diğer moleküller vazodilatasyon yapıcıdır.



Araşidonik Asit Metabolitlerinin Oluşumu ve İnflamasyondaki Etkileri

Araşidonik Asit Metabolit Etkileri (Eikosanoidler)	
Etki	**Eikosanoid**
Vazodilatasyon	PGI2 (Prostasiklin), PGE1, PGE2, PGD2
Vazokonstriksiyon	TxA2, LTC4, LTD4, LTE4
Damarsal geçirgenlik artışı	LTC4, LTD4, LTE4,PG D2, PG E2
Kemotaksis, lökosit adezyonu	LTB4, HETE
Trombosit agregasyonu	TXA2
Trombosit agregasyon inhibisyonu	PGI2
Hiperaljezik	PGE2
Kemotaksis inhibisyonu	Lipoksin
Aköz hümör drenajı (glokom tedavisinde kullanılır)	PG F2 alfa
Mast hücrelerindeki ana prostaglandin	PG D

7. **Aşağıdaki inflamatuvar mediyatörlerden hangisi makrofajlarda mikropların öldürülmesi ve vasküler düz kas gevşemesi ile ilişkilidir?** (Eylül 2016 Orijinal)

A) Serotonin
B) Histamin
C) Prostaglandinler
D) Kininler
E) Nitrik oksit

Doğru cevap: E

Her TUS'un olmazsa olmazlarından inflamasyonun kimyasal mediyatörleri ile ilgili kolay bir temel patoloji sorusudur. Nitrik oksitin diğer mediyatörlerden ayrılan etkisi olan 'mikrobisid' özelliği vurgulanmıştır.

Seçeneklere bakıldığında hepsi vasküler düz kas gevşemesi yani vazodilatasyon yapar, fakat mikropların öldürülmesi ile ilgili olan mediyatör nitrik oksittir (NOS).

İNOS (inducible), makrofajlar ve nötrofiller tarafından TNF, IL-1 ve bakteri ürünleri ile sentezlenir ve bakterisid olarak kullanılır. **ENOS** ise endotel tarafından üretilir ve vazodilatasyon ve platelet agregasyon inhibisyonu yapar.

"Başlıca inflamasyon mediyatörlerinin etkileri" başlıklı tabloya bakınız.

Başlıca inflamasyon mediyatörlerinin etkileri		
Mediyatör	**Kaynak**	**Başlıca Etkileri**
Hücre Kaynaklı		
Histamin	Mast hücreleri, bazofiller, trombositler	Vazodilatasyon, artmış vasküler permeabilite, endotel aktivasyonu
Serotonin	Trombositler	Vazodilatasyon, artmış vasküler permeabilite
Prostaglandinler	Mast hücreleri, lökositler	Vazodilatasyon, ağrı, ateş
Lökotrienler	Mast hücreleri, lökositler	Artmış vasküler permeabilite, kemotaksi, lökosit adezyonu ve aktivasyonu
Trombosit-aktive eden faktör	Lökositler, endotel hücreleri	Vazodilatasyon, artmış vasküler permeabilite, lökosit adezyonu, kemotaksi, degranülasyon, oksidatif yıkım
Reaktif oksijen türleri	Lökositler	Mikropların öldürülmesi, doku hasarı
Nitrik oksit	Endotel, makrofajlar	Vasküler düz kas gevşemesi; mikropların öldürülmesi
Sitokinler (TNF, IL-1 gibi)	Makrofajlar, lenfositler, endotel hücreleri, mast hücreleri	Lokal endotel aktivasyonu (adezyon moleküllerinin artışı), sistemik akut-faz yanıtı; şiddetli enfeksiyonlar, septik şok
Kemokinler	Lökositler, aktif makrofajlar	Kemotaksi, lökosit aktivasyonu
Plazma Protein Kaynaklı		
Kompleman	Plazma (karaciğerde yapılır)	Lökosit kemotaksi ve aktivasyonu, opsonizasyon, vazodilatasyon (mast hücre uyarısı)
Kininler	Plazma (karaciğerde yapılır)	Artmış vasküler permeabilite, düz kas kontraksiyonu, vazodilatasyon, ağrı
Pıhtılaşma sırasında aktive olmuş proteazlar	Plazma (karaciğerde yapılır)	Endotel aktivasyonu, lökosit toplanması

IL-1, interlökin 1; TNF, tümör nekrozis faktörü

8. **Aşağıdaki doğumsal eksikliklerin hangisinde amfizem gelişimi belirgin olarak artar?** (Eylül 2016 Orijinal)

A) Alfa-1 antitripsin eksikliği
B) Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği
C) Nötrofil esteraz eksikliği
D) İzole IgA eksikliği
E) Adenozin deaminaz eksikliği

Doğru cevap: A

Amfizem gelişimine neden olan enzimi soran kolay bir solunum sistemi sorusudur. 'Hangi enzim eksikliğinde hangi hastalık görülür?' soruları genelde ezbere dayalı bilgi sorularıdır. Ama alfa-1 antitripsin eksikliği karaciğerin doğumsal metabolik hastalıkları konusunda da amfizem yaptığı vurgulanan temel bir bilgidir.

Panasiner (Panlobüler) Amfizemde, asini total olarak tutulmuştur. Panasiner amfizem ön planda alt akciğer zonlarını tutar, en ağır olarak da akciğer tabanı etkilenir. α1-antitripsin eksikliğinde görülür. Alfa-1 Antitripsin (α-1 AT); serumda, makrofajlarda bulunur. Majör antiproteazdır (antielastaz) ve alveol duvarlarındaki yıkımı engeller.

α-1 AT eksikliği, 14. Kromozomda yerleşik AAT geninde mutasyon ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır.

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği X'e bağlı geçen bir hemolitik anemi nedenidir. G6PD enziminde bir eksiklik oluşursa, eritrositlerde oksidatif stres oluşturan durumlarda (enfeksiyonlar, ilaçlar gibi) hemoglobin oksidize ve denatüre olur. Akut tablodan intravasküler hemoliz sorumludur ve hemoglobinemi, hemoglobinüri ve azalmış Htc saptanır. Amfizem gelişimi beklenmez.

Nötrofil elastaz alveol duvarlarını yıkarak amfizeme neden olur, eksikliğinde amfizem gelişmez.

İzole IgA eksikliği, en sık görülen B hücre kaynaklı immün yetmezlik sendromudur. Tekrarlayan diyare ve sinopulmoner enfeksiyonlar sıktır.

Adenozin deaminaz eksikliği, otozomal resesif geçen formlarında ağır kombine immün yetmezlik sendromunun nedenidir.

9. **Aşağıdaki komplemanlardan hangisi anaflaktoid etki gösterir?** (Nisan 99)

A) C1q
B) C3b
C) C4b
D) C5a
E) C5b-9

Doğru cevap: D

Kompleman sistemi, ekzojen antijenler için son derece önemli bir inflamasyon kaskadıdır. Farklı yollarla tetiklense de aynı amaca hizmet eder (MAK oluşturmak). Bu nedenle hem tetiklenme mekanizmaları, hem ortak basamakları, hem de son ürünü ve kimyasal özellikleri açısından sık sık sorulur.

C5a'nın anaflaktoid etkisi daha güçlüdür. Kompleman komponentlerinden **C3a** ve **C5a anaflaktoid** etki gösterir. Mast hücresi ve bazofillerin degranülasyonunu sağlayarak vasküler permeabiliteyi artırırlar. Komplemanlardan **C3b ve IgG ise en önemli opsoninlerdendir**. C5b-9 ise **membran atak kompleksi** olarak bilinir, bakteri ve diğer hücreler için **litik faktördür**. Aktive olmuş **Hageman faktör (FXIIa)** kompleman ile birlikte kinin ve pıhtılaşma sistemine bağlanarak aktif hale getirir.

- Araşidonik asit türevlerinden 12-Lipooksijenaz yoluyla oluşan Lipoksinler (Lipoksin A ve B), 5-Lipoksijenaz ile üretilen lökotrienlerin (LT) aksine, antiinflamatuvar, antikemotaktik ve vazodilatatör etkileri vardır (Yani LT'lerin tam tersi). Benzer bir ilişki de siklooksijenaz (COX) yolu ile üretilen TxA2 ve PGI2 arasında da vardır. TxA2 vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonu yaparken, PGI2 ise vazodilatasyon ve antiagregan özellik göstermektedir.
- Bu arada antiinflamatuvar mediatörler: **Lipoksin, NO, Resolvin ve IL-10 , IL-4, IL-13, TGF-β**
- Endotel yüzeyinde bulunan **trombomodülin** trombinle birleştiğinde protein C'yi aktive eder. Protein C de F-5 ve F-8'i proteolizisle ortadan kaldırır. Böylece gereğinden fazla pıhtılaşma engellenir. Yani trombomodülin, endotelin antikoagülan aktivitelerinden biridir.

"Kompleman Aktivasyon Yolları" başlıklı şekile bakınız.

10. **Aşağıdaki mediyatörlerden hangisi lökosit aktivasyonu yapar ve kemotaksisi arttırıcı etkiye sahiptir?** (Nisan 2010)

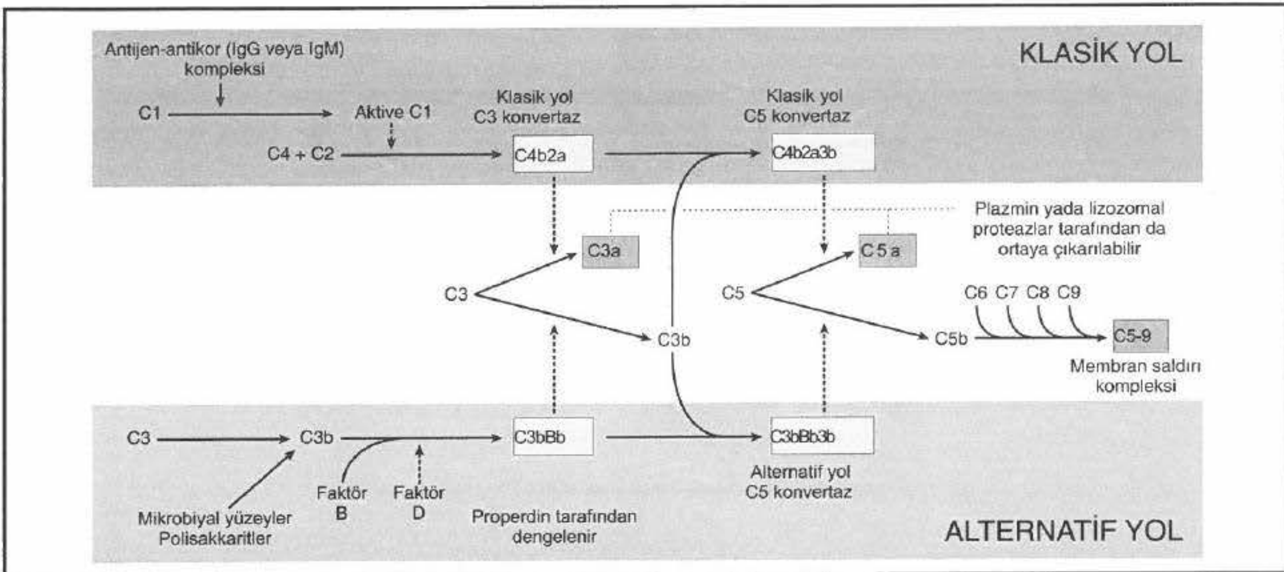
A) Nitrik oksit
B) C5a
C) Histamin
D) Lökotrien C4
E) Bradikinin

Doğru cevap: B

İnflamasyon medyatörlerine kuşbakışı şeklinde bakıldığında bu tür soruları TUS'ta sıklıkla görüyoruz. Bu medyatörlerin spesifik özelliklerini çok iyi bilmek gerekir.

C5a, C3a ile birlikte **anaflatoksin** olarak adlandırılır Anaflatoksinler, mast hücrelerinden **histamin** salgılatarak vazodilatasyon yaparlar. Bir başka fonksiyonu, **lökosit aktivasyonu, adezyonu ve kemotaksisi sağlamaktır.** C5a, integrin düzenlenmesi ile adezyonu kolaylaştırır. Nötrofil, eozinofil ve bazofiller için **kemotaktik** ajandır.

Nitrik oksit (NO), L- argininden **nitrik oksit sentetaz** enzimi ile oluşan bir üründür. **Endotelyal nitrik oksit (eNOS), guanilat siklazı aktive ederek cGMP'yi artırarak düz kas gevşemesini sağlar.** Major etkileri, vazodilatasyon ve trombosit agregasyonunun inhibisyonudur. **İnducible (iNOS) makrofajlarda bakterisid etki yapar.**



Kompleman Aktivasyon Yolları. Klasik yol C1'in antijen-antikor kompleksine bağlanması ile başlar, alternatif yol C3b'nin değişik aktive edici yüzeylere (mikrobiyal hücre duvarları gibi) bağlanması ile başlar. Alternatif yolun başlangıcındaki C3b spontan olarak, klasik yolla veya alternatif yol da dahil olmak üzere şekilde oluşabilir (metne bakınız). Membran yakalama kompleksi ve iltihabi kompleman mediatörlerinin oluşumu için iki yol bir noktada birleşir. Harf tanımlamalarının üzerindeki çizgiler enzimatik olarak aktif kompleman unsurlarını gösterir. Noktalı çizgiler değişik unsurların proteolitik aktivitelerini işaret eder.

Histamin, özellikle mast hücreleri, bazofiller ve trombositlerde bulunan bir **vazoaktif amindir.** Arterioler vazodilatasyona yol açar. Artmış vasküler geçirgenliğin en önemli medyatörüdür. Venüler endotelyal kontraksiyon ile interselüler bağlantıları açar.

Lökotrien C4, D4 ve **E4** lipooksijenaz yolunun son ürünleri olup hem vazokontrüksiyona hem de bronkokonstrüksiyona yol açan araşidonik asit metabolitleridir.

Bradikinin, plazma proteini kaynaklı bir medyatördür. Vazodilatasyon, permeabilite artışı, bronkokonstrüksiyon ve ağrı sinyallerinde görev alır.

İntegrin sentezini arttıran ve kemotaksis yapan kompleman...C5a

1- İntegrin modülatörü,
2- Lipoksigenaz aktivatörü,
3- Anaflatoksin,
4- Kemotaktik ajan

11. Aşağıdakilerden hangisi damar geçirgenliğini artıran maddelerden biri <u>değildir</u>? (Aralık 2010)

A) C5a
B) Bradikinin
C) Lökotrien E4
D) Katyonik proteinler
E) C3b

Doğru cevap: E

Sorunun amacı iltihabın medyatörleri ve bunların damar geçirgenliği üzerine etkilerinin sorgulanmasıdır.

Kompleman sisteminin bir üyesi olan C3b insan vücudundaki en önemli opsonindir ve damar sistemi üzerinde etkisi yoktur.

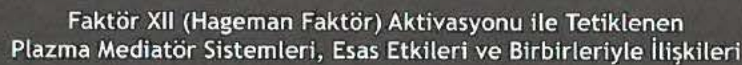
C5a; temelde **kemotaktik** etkisi ile bilinen bir moleküldür, ancak kompleman sistemi içinde **vazoaktif** olan (anafilatoksin) kompleman grubunun da bir üyesidir bu nedenle damar geçirgenliğini arttırıcı etkisi bulunur.

Bradikinin; histamine benzer etkisi ile tanınan bradikinin özellikle ağrı oluşumunda rol alması ile iyi bilinir. Histamine benzer bir etkisi olduğu için damar geçirgenliğini de arttırır.

Lökotrien B4; araşidonik asit sisteminde damar geçirgenliğini arttıran üyelerdendir. Lökotrien, her ne kadar kemotaktik etkileri ile bilinirlerse de (kemotaksis de damar dışına nötrofil çıkışı üzerinde damar geçirgenliğinin artmasını tanımlar aslında) damar geçirgenliği üzerine de etkisi vardır.

Katyonik proteinler; nötrofillerin azurofilik (primer granüller) granüllerinin içeriğini tanımlar. Bu maddeler enzim ağırlıklıdır (en iyi bilinen eozinofilik katyonik proteindir) ve damar duvarına etki ile geçirgenliği arttırır.

"Faktör XII (Hageman Faktör) Aktivasyonu ile Tetiklenen Plazma Mediatör Sistemleri, Esas Etkileri ve Birbirleriyle İlişkileri" başlıklı şekile bakınız.



Faktör XII (Hageman Faktör) Aktivasyonu ile Tetiklenen Plazma Mediatör Sistemleri, Esas Etkileri ve Birbirleriyle İlişkileri

12. Aşağıdaki inflamatuvar medyatörlerden hangisi karşısında verilen etkiyi <u>gerçekleştirmez</u>? (Nisan 2005)

<u>Mediyatör</u>	<u>Etki</u>
A) Bradikinin	Ağrı
B) Prostaglandinler	Vazodilatasyon
C) Oksijen Metabolitleri	Vazokonstrüksiyon
D) Kemokinler	Lökosit kemotaksisi
E) IL-1	Endotel aktivasyonu

Doğru cevap: C

İnflamasyon medyatörlerinin temel kaidesini oluşturan etkileri ile ilgili bir karşılaştırma sorusu. Medyatörlerin birbirleri ile benzer etkileri olsa da mutlaka fark yaratan temel etkilerini bilmek gerekir.

Oksijen metabolitleri bakterilerin öldürülmesi sırasında lökositlerde üretilir ve hücre dışına çıkarsa çevre dokuda **serbest radikal etkisi** ile hasar oluşturur. **Endotele toksik** etki yapar. **Permeabiliteyi arttırır.** Diğer şıklardaki eşleştirmeler doğrudur.

Çeşitli İnflamasyon Reaksiyonlarında Medyatörlerin Rolü

Vazodilatasyon	Prostaglandinler Nitrik oksit Histamin
Artmış vasküler permeabilite	Histamin ve serotonin C3a ve C5a (mast hücrelerinden, diğer hücrelerden salınan vazoaktif aminler ile) Bradikinin Lökotrienler C4, D4, E4 PAF Substans P
Lökosit toplanması ve aktivasyonu	TNF, IL-1 Kemokinler C3a, C5a Lökotrien B4 (Bakteriyel ürünler, N-formil metil peptidler gibi)
Ateş	IL-1, TNF Prostaglandinler
Ağrı	Prostaglandinler Bradikinin Nöropeptidler
Doku hasarı	Lökositlerin lizozomal enzimleri Reaktif oksijen türleri Nitrik oksit

IL-1; interlökin-1, PAF; trombosit aktive eden faktör, TNF; tümör nekrozis faktörü

İnflamasyonun Kimyasal Mediyatörleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Akut iltihapta hücreler ne zaman gelir...** Nötrofil 6-24 saat, monosit-makrofaj dönüşümü 2-3 gün
2. **Nötrofilin ömrü ne kadar....**24-48 saat
3. **Nötrofil hangi olaylarda görülür...**Akut hücre dışı bakteri enfeksiyonları ve toksik olaylar
4. **2-3 günden sonra nötrofil görülüyor ise tanı...** dirençli enfeksiyonlar, abse, osteomiyelit, sigara içenlerde akciğer, H.pylori gastriti
5. **Kronik iltihabın seyrinde ne vardır...** Lenfosit, makrofaj akımı, doku yıkımı, anjiyogenez, fibrozis
6. **Depo halde bulunan mediyatörler hangileridir...** Histamin, Serotonin, Lizozomal enzimler
7. **Plazma kaynaklı mediyatörler hangileridir...** Kompleman, kinin, koagülasyon sistemi
8. **Histaminin etkileri...** Vazodilatasyon, bronkokonstrüksiyon, damar permeabilitesinde artış
9. **Serotoninin bağ dokudaki etkisi...** Fibroblastlardan kollajen sentezini artırarak fibrozis yapar.
10. **Prostaglandinlerin (PG) fonksiyonları nelerdir...** Vazodilatasyon, damar geçirgenliği artışı, ağrı
11. **Trombosit membranı kökenli agregan ve vazokonstrüktör mediyatör...** Tromboksan A2 (TXA2)
12. **Her şeyi kasan mediyatörler...** Lökotrienler (LT)
13. **Anti-inflamatuar olan lökotrien...** Lipoksinler
14. **Eikosanoidlerden vazodilatasyon yapanlar...** PgI2 (Prostasiklin), PgE1, PgE2, PgD2
15. **Eikosanoidlerden vazokonstrüksiyon yapanlar...** TxA2, LTC4, LTD4, LTE4
16. **Eikosanoidlerden damarsal geçirgenlik artışı yapanlar...** LTC4, LTD4, LTE4, PgD2, PgE2
17. **Eikosanoidlerden kemotaksis, lökosit adezyonu yapanlar...** LTB4, HETE
18. **Eikosanoidlerden trombosit agregasyon inhibisyonu yapan...** PgI2
19. **Eikosanoidlerden hiperaljezik etkisi olan...** PgE2
20. **Eikosanoidlerden kemotaksis inhibisyonu yapan...** Lipoksin
21. **Eikosanoidlerden aköz hümör drenajı yapan...** PgF2-alfa
22. **Mast hücrelerindeki ana prostaglandin...** PgD
23. **Vazodilatasyon, vazokonstrüksiyon, bronkospazm, agregasyon yapan mediyatör...** PAF (Platelet aktive edici faktör)
24. **Hücre membranı kökenli inflamasyon mediyatörleri...** PAF ve araşidonik asit metabolitleri
25. **IL-1 (interlökin-1)'in görevleri...** Lökosit aktivasyonu, akut faz reaktanları oluşumu, endojen pirojen, endotel aktivasyonu, yüksek dozda endotelde lizis yapar
26. **Ateş yapan mediyatörler...** TNF-alfa, IL-1, IL-6, prostaglandinler
27. **Endojen pirojen olarak bilinen mediyatör....**PgE **Lökositoz yapan sitokinler...** TNF-alfa, IL-1
28. **Kaşeksiden sorumlu, iştah merkezini baskılayan ve lipoprotein lipazı inhibe eden sitokin...** TNF-alfa
29. **Sedimentasyonu artıran sitokin...** IL-6
30. **Kemik iliğini uyaran sitokinler...** IL-3, IL-7
31. **Granülom oluşumundan sorumlu sitokinler...** IL-2, IL-12, TNF (tümör nekroz faktörü), IFN (interferon) gama (en önemli)
32. **Anti-inflamatuar etkili sitokin ve maddeler...** IL-4, IL-10, IL-13, TGF (transforme edici büyüme faktörü) beta, lipoksin, balık yağı
33. **Serbest oksijen radikali oluşumundan sorumlu enzim...** NADPH oksidaz
34. **Damar çapına ve agregasyona etkisi PGI2 ile aynı olan mediyatör...** Nitrik oksit (NO)
35. **NO'nun düz kas gevşemesi sağlama mekanizması...** guanilat siklazı aktive ederek ve cGMP'yi arttırarak
36. **NO oluşumundan sorumlu amino asit...** L-arjinin, **sorumlu kofaktör...** NADPH
37. **NO üretiminde kullanılan moleküller...** L-arjinin, oksijen ve NADPH
38. **NO'nun inflamasyondaki rolü...** antimikrobiyal ve septik şok oluşumundan sorumlu mediyatördür.
39. **Hem inflamatuar hem de anti-inflamatuar etkinliği olan mediyatör...** NO
40. **Ağrı yapan mediyatörler...** Bradikinin, Substans P, Prostaglandinler (Hiperaljezik)
41. **Pıhtılaşma, kinin ve kompleman sistemini hangi molekül başlatır...** Hageman faktörü (FXII)
42. **Plazminojeni plazmine hangi molekül dönüştürür...** Kallikrein
43. **Bradikinin etkileri...** Vazodilatasyon, bronkokonstrüksiyon, ağrı yapar.
44. **Kompleman sisteminin aktivasyon çeşitleri...** Klasik yol (C1, antijen- antikor kompleksi tetikler), Alternatif yol (C3, Endotoksin, agrege Ig A tetikler), Lektin bağlantılı yol (bazı bakteri ve mantarlar)
45. **İntegrin sentezini artıran ve kemotaksis yapan kompleman...** C5a
46. **C5a'nın inflamasyondaki görevleri...**
    1- İntegrin modülatörü
    2- Lipooksijenaz aktivatörü
    3- Anaflatoksin
    4- Kemotaktik ajan
47. **MAC (membran atak kompleksi) oluşumu için nüve görevi gören kompleman...** C5b

İnflamasyon

İNFLAMASYONDA VASKÜLER DEĞİŞİKLİKLER VE LÖKOSİT HAREKETLERİ

1. Aşağıdakilerden hangisi, ağır yanıkların erken evrelerindeki vasküler geçirgenlik artışında, esas olarak kullanılan mekanizmadır? (Nisan 2013)

A) Vasküler endotelyal büyüme faktörü etkisi
B) Hücre içi kanalların genişlemesi
C) Direkt endotel hasarı
D) Lökosite bağımlı endotelyal zedelenme
E) Artmış transsitoz

Doğru cevap: C

Vasküler geçirgenlik artış mekanizmaları, çeşitli hastalıklara bağlı olarak uzun ya da kısa etki süreli geçirgenlik artışı yaparlar. Bu nedenle bu hastalıklarının mekanizmalarını bilmek gerekir.

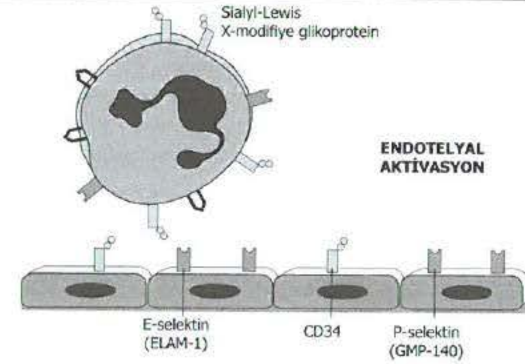
- **Endotelyal kontraksiyona sekonder endotel hücre aralarının açılması:** Histamin, bradikinin, lökotrienler, substans p tarafından gerçekleştirilir. Buna **acil geçici yanıt** denir. 15-30 dk sürer. Özellikle **venüllerde** oluşur.
- **Endotelyal kontraksiyon ve hafif endotelyal hasar:** Yanıklar, radyasyon, UV, bakteriyel toksinlere maruziyette geçirgenlik 2-12 saatte başlar ve birkaç saat-günler sürer. Buna **gecikmiş uzamış sızıntı** denir.
- **Endotel hasarı, nekrozu ve ayrılması: Ağır yanıklar ve enfeksiyonlarda** meydana gelir İnflamasyonda nötrofiller endotele adeze olur ve hasara katkıda bulunurlar. Bu damar onarılana ve trombositler yapışana kadar geçirgenlik artışı devam eder. Arteriyol, kapil ve venüllerde meydana gelir. **Saatler-günler sürer.** Lökosit aracılığı ile endotel hasarı ise özellikle venüllerde ve pulmoner kapillerde ortaya çıkar.
- **Transitozis:** Sıvı ve proteinlerin endotelden taşınmasına denir. Bu taşımada kullanılan organel vezikülovakuoler organeldir ve interselüler aralıkta bulunur. **VEGF** bu kanalların sayısını arttırarak damar geçirgenliğini arttırır.

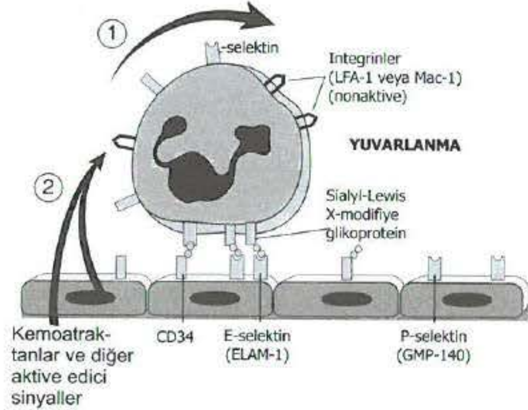
2. Akut inflamasyonda lökositlerin damar lümeni ile interstisyel doku arasındaki hareketinin aşamaları aşağıdakilerin hangisinde doğru sıralanmıştır? (Eylül 2012)

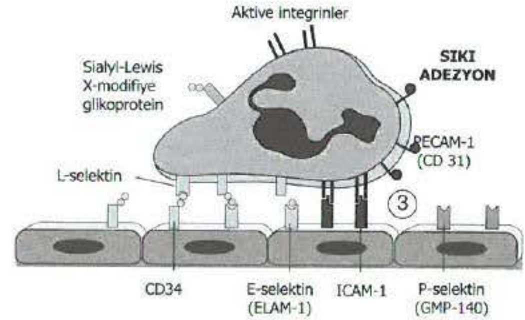
A) Marjinasyon - yuvarlanma - adezyon - göç - kemotaksi
B) Yuvarlanma - kemotaksi - marjinasyon - göç - adezyon
C) Adezyon - yuvarlanma - kemotaksi - göç - marjinasyon
D) Kemotaksi - marjinasyon - adezyon - yuvarlanma -göç
E) Göç - kemotaksi - yuvarlanma - adezyon - marjinasyon

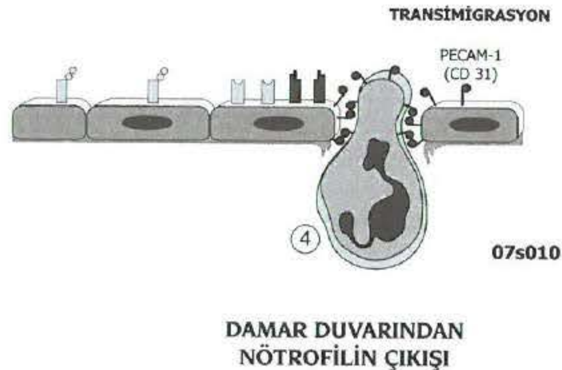
Doğru cevap: A

Sorunun amacı iltihabi reaksiyonların patogenezinde önemli bir konu olan lökosit hareketinin aşamalarının sıralamasının doğru bilinip bilinmediğinin sorgulanmasıdır.









DAMAR DUVARINDAN NÖTROFİLİN ÇIKIŞI

Damar duvarından nötrofilin çıkışı

Akut inflamasyonda lökositlerin damar lümeni ile interstisyel doku arasındaki hareketinin aşamaları:

1. **Marginasyon:** Lökositlerin damar duvarına yaklaşmasıdır. Bu hareket kan akımının yavaşlamasıyla başlar.
2. **Yuvarlanma (rolling):** Adezyon başlangıcı ve gevşek tutunma da denir. Selektinler ile oluşur.
4. **Sıkı adezyon (yapışma):** Endotel yüzeyindeki ICAM-1 ile lökosit yüzeyindeki **integrinler (LFA-1 ve MAC-1)** bağlanınca sıkı adezyon gerçekleşir.
5. **Transmigrasyon (göç):** Hem endotel hem de lökosit yüzeyinde bulunan **PECAM** (platelet endotelyal cell adezyon molekülü= CD 31) ile oluşur. PECAM moleküler yapı olarak immünoglobülinlere benzer.
6. **Kemotaksis:** Damar dışına çıkan lökositlerin iltihaba neden olan mikroorganizma veya hasarın yoğun olduğu bölgeye hareket etmesidir. Psödopodlarla olur.

3. **P-selektinler, aşağıdaki lökosit hareketlerinin hangisinde <u>en önemli</u> rolü oynar?** (Eylül 2003)

A) Marjinasyon
B) Adezyon
C) Yuvarlanma
D) Diapedez
E) Kemotaksi

Doğru cevap: C

Lökosit hareketlerinin doğru sıralanışı ve bu hareketleri yaptıran moleküller her zaman potansiyel bir TUS soru havuzudur.

Lökositlerin vasküler lümenden çıkarak ekstravasküler alanda toplanması, **marjinasyon, endotele adezyon ve yuvarlanma, endotele sıkı adezyon, transmigrasyon ve kemotaksi** ile hedefe doğru ilerleme basamaklarından oluşur. **Erken inflamasyon**da vasküler permeabilite artarken, sıvı vasküler lümenden çıkar ve kan akımı yavaşlar. Bunun sonucunda, lökositler santral bölgeden ayrılır, damarın periferine göç eder **(marjinasyon)**. Daha sonra, lökositler endotelyal yüzeyde, yol boyunca **geçici olarak yapışarak yuvarlanırlar**. Bu prosese **yuvarlanma (rolling) denir.**

Yuvarlanmadaki nispeten **geçici ve gevşek adezyonlar** selektin ailesine bağlı moleküllerce sağlanır. Bu reseptörler endotel ve lökositler üzerinde eksprese edilirler. Sel**ektin**ler, seçilmiş bazı şekerleri bağlayan extraselüler moleküllerdir (Bu yüzden isminde lektin içerirler). Bunlar endotele sınırlı olan E-selektin (ELAM-1), endotel ve trombositlerde bulunan P-selektin (GMP140), çoğu lökosit yüzeyinde bulunan L-selektindir.

ICAM-1 ve VCAM-1, endotel yüzeyinde bulunan kalıcı adezyonu sağlayan yüzey molekülleridir. **PECAM-1** ise transmigrasyonu sağlayan yüzey molekülüdür.

*****Normalde selektinler yüzeyde bulunmazlar. Bu molekülleri yüzeyelleştiren olay IL-1 ve TNF dir. Yani inflamasyondur.**

- İltihabı uyarı ile oluşan vasküler ve hücresel değişiklikler sırasıyla;
  1- Vazokonstriksiyon
  2- Vazodilatasyon
  3- Mikrovasküler geçirgenlik artışı
  4- Staz
  5- Marginasyon
  6- Rolling
  7- Adezyon
  8- Transmigrasyon
  9- Kemotaksis
  10- Fagositoz
- Akut iltihap başlangıcında vasküler geçirgenliği arttıran endotele bağlı nedenlerden en önemlisi **endotelyal kontraksiyona bağlı Gap formasyonu** oluşumudur.

"Endotel ve Lökosit Adezyon Molekülleri" başlıklı tabloya bakınız.

4. **Aşağıdaki adezyon moleküllerinden hangisinin inflamasyon sırasında lökositlerin damar endotel hücreleri arasından geçerek damar dışına çıkışı sürecinde (transmigrasyon) rol oynaması <u>en olasıdır</u>?** (Şubat 2018 Orijinal)

A) İntegrin
B) E-selektin
C) PECAM-1
D) ICAM-1
E) Sialyl-Lewis X

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

İnflamasyonda lökositlerin damar duvarındaki hareketlerinde rol alan moleküllerin etkileriyle ilgili aşağıda verilen eşleştirmelerden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) VCAM-1 – adezyon
B) P-selektin – rolling
C) Sialyl-Lewis X – transmigrasyon
D) LFA-1 – adezyon
E) CD 31 (PECAM-1) – transmigrasyon

Doğru cevap: C

Lökosit hareketleri ve bu hareketlerde görevli olan moleküller bilinmelidir.

- İnflamasyonda geçirgenlik artışıyla dışarı sıvı çıkışı sonucu damarda kan akımı yavaşlar ve lökositler santral pozisyonlarını terkedip perifere yaklaşırlar. Buna **marjinasyon** denir. Buna neden olan olay **staz**dır.
- Daha sonra endotel yüzeyinde hareket ederler. Buna **yuvarlanma-rolling** denir.
  - **Rolling** hareketi (zayıf ve geçici adezyon), **selektin** ailesi adı verilen bir adezyon molekülü tarafından sağlanır.
  - Lökosit üzerinde bulunan selektinler: **L- selektin ve Sialyl-Lewis X**
  - **Endotel üzerinde bulunan selektinler: E-selektin, CD34 ve P-selektin**

İnflamasyon

Endotel ve Lökosit Adezyon Molekülleri			
Aile	**Molekül**	**Dağılım**	**Ligand**
Selektin	L-Selektin (CD62L)	Nötrofil, monosit, T hücreleri (Naif ve merkez hafıza), B hücreleri (Naif)	GlyCAM-1 üzerindeki Sialyl-Lewis X/PNAd, CD34, MAdCAM-1; endotel üzerinde
	E-Selektin (CD62E)	Sitokinler ile aktive edilmiş endotelde (TNF,IL-1)	Glikoproteinler üzerindeki Sialyl-Lewis X ; Nötrofil, monosit ve T hücreleri (Efektör, hafıza)
	P-Selektin (CD62P)	Sitokinler ile aktive edilmiş endotelde (IL-1, TNF), histamin, trombin	PSGL-1 üzerindeki Sialyl-Lewis X; Nötrofil, monosit, T lenfosit (efektör, hafıza)
İntegrin	LFA-1 (CD11aCD18) (ß2 integrin)	Nötrofil, monosit, T lenfositler (Naif, effektör, hafıza)	ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102); Endotel üzerinde
	MAC-1 (CD11bCD18) (ß2 integrin)	Monosit, dendritik hücreler	ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102); Endotel üzerinde
	VLA-4 (CD49aCD29) (ß1 integrin)	Monosit, T lenfositler (Naif, efektör, hafıza)	VCAM-1 (CD106); Endotel üzerinde
	A4B7 (CD49DCD29)	Monositler, T lenfosiler (Barsak, naif, hafıza)	VCAM-1 (CD106), MAdCAM-1; Barsaktaki endotelde ve barsaktaki lenfoid dokuda
Ig	CD 31	Endotel hücreleri, lökositler	CD 31 (Homotropik etkileşim)

GlyCAM-1, glycan-bearing cell adhesion molecule-1; Ig, immunoglobulin; IL-1, interleukin-1; ICAM, intercellular adhesion molecule; MAdCAM-1, mucosal adhesion cell adhesion molecule-1; PSGL-1, P-selectin glycoprotein ligand-1; TNF, tumor necrosis factor; VCAM, vascular cell adhesion molecule.

- **Adezyon integrinler** ile sağlanır.
  - Endotel üzerindeki integrinler: **ICAM ve VCAM**
  - **Lökosit üzerindeki integrinler: LFA-1, MAC-1, VLA-4**
- Lökositlerin damar dışına çıkışı **transmigrasyon** olarak bilinir ve **PECAM-1 (CD 31)** tarafından sağlanır.

5. Akut inflamasyonda polimorf çekirdekli nötrofillerin zedelenme alanına yönlenmesi ne şekilde isimlendirilir? (Eylül 2004)

A) Aktif hiperemi **B)** Karyoreksis
C) Konjesyon **D)** Kemotaksis
E) Kromatolizis

Doğru cevap: D

Tüm konu başlıklarında terminoloji, öncelikle bilinmesi gereken konulardandır. Bu soruda kemotaksisin tanımı yapılmıştır.

KEMOTAKSİS

- Lökositlerin bir hasar bölgesine doğru çekilmesi ve hareket etmesi olayıdır. Önce nötrofiller daha sonra **monosit** ve **lenfosit**ler göç eder.
- Kimyasal ajanlarla yönlendirilir. Lökositlerin hareketi **pseudopodlarla** oluşur. Sinyal üretiminde fosfolipaz C ve protein kinaz C, artmış intraselüler kalsiyum, gensolin, filamin ve kalmodulin gibi aktin regülatuvar proteinler rol oynar.
- Hasar bölgesinde oluşturulan **kemotaktik** faktörler;
  a. Bakteri ürünleri
  b. Kompleman komponentleri, özellikle **C5a**
  c. Araşidonik asit metabolitleri, özellikle lökotrien B4 **(LTB4)**
  d. Kemokinler **(IL-8)**
  e. Eotaksin

Kemokinler (kemotaktik ajanlar) Sistein rezidülerine göre gruplara ayrılır.

- **C-X-C kemokinler (alfa kemokinler): IL-8 (Nötrofiller için)**
- **C-C kemokinler (beta kemokinler):** Monosit kemoatraktan protein (MCP-1), **eotaksin,** makrofaj inflamatuvar protein-1 alfa (MIP-1 alfa), RANTES (Regulated and normal T- cell expressed and secreted) (Monosit, eozinofil, bazofil, lenfositler için)
- **C kemokinler (gama kemokinler): Lenfotaksin** (lenfositler için)
- **CX3C kemokinler: Fracalkine** (Monosit ve T lenfositler için kemotaktiktir ve endotelde bulunurlar. Endotele yapışmasını sağlarlar)

** **HIV kemokin reseptörlerini kullanarak hücre içine giren bir virüstür!!!!**

6. Aşağıdakilerden hangisi kemotaktik değildir? (Nisan 98)

A) C5a **B)** LTB4
C) Bakteri ürünleri **D)** RANTES
E) Histamin

Doğru cevap: E

Çok alışkın olduğumuz bir soru formatı. Bu tür başlıklardan 4 doğru 1 yanlış eşleştirmesi yapmak, sıklıkla kullanılan soru mekanizmasıdır.

Histaminin ise en zengin kaynağı kan damarlarına yakın konnektif dokudaki mast hücreleridir. Aynı zamanda kan bazofillerinde ve trombositlerde de bulunur. Arteriyollerde dilatasyon yapar ve venüllerin vasküler geçirgenliğini artırır. Histaminazla inaktive

edilir. Artan vasküler permeabilitenin **ani fazının** başlıca mediyatörü olup venüler endotel kontraksiyona ve interendotelyal hücre sınırlarının genişlemesine yol açar. **Lökositler** için kemotaktik etkisi yoktur.

Diğer şıklarda verilen medyatörlerin kemotaktik özellikleri vardır.

7. Aşağıdaki araşidonik asit ürünlerinden hangisi kemotaksiste pozitif uyarandır? (Nisan 2015 Orijinal)

A) Prostaglandin E_2 **B)** Prostasiklin (PGI_2)
C) Lipoksin **D)** Tromboksan A_2
E) Lökotrien B_4

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisinin kemotaktik özelliği yoktur? (Nisan 2015 BENZERİ)

A) Lökotrien B4
B) Interlökin 8
C) Kompleman C5a
D) Histamin
E) Eotaksin

Doğru cevap: D

Eskiden de sorulmuş, kemotaktik ajanları sorgulayan bir soru.

Lökotrien B_4: Kemotaksis yapan araşidonik asit ürünüdür.

- Hasar bölgesinde oluşturulan kemotaktik faktörler;
  a. **Bakteri ürünleri**
  b. Kompleman komponentleri, özellikle **C5a**
  c. Araşidonik asit metabolitleri, özellikle lökotrien B4 **(LTB4)**
  d. Kemokinler **(IL-8)**
  e. **Eotaksin**

Araşidonik Asid Metabolit Etkileri (Eicosanoidler)

Etki	Eicosanoid
Vazodilatasyon	PgI_2 (Prostosiklin), PgE_1, PgE_2, PgD_2
Vazokonstrüksiyon	TxA_2, LTC_4, LTD_4, LTE_4
Damarsal geçirgenlik artışı	LTC_4, LTD_4, LTE_4, $Pg\ D_2$, $Pg\ E_2$
Kemotaksis, lökosit adezyonu	LTB_4, 5-HETE
Trombosit agregasyonu	TXA_2
Trombosit agregasyon inhibisyonu	PgI_2
Hiperaljezik	PgE_2
Kemotaksis inhibisyonu	Lipoksin
Aköz hümör drenajı (Glokom tedavisinde kullanılır)	$Pg\ F_2$ alfa
Mast hücrelerindeki ana prostoglandin	Pg D

Histamin arteriyollerde dilatasyon yapar ve venüllerin vasküler geçirgenliğini artırır, kemotaktik özelliği yoktur.

8. Nötrofillerin fagositoz yapmasını kolaylaştıran maddeler aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 93)

A) Opsonin
B) Antijen
C) Kompleman
D) Antikor
E) Hapten

Doğru cevap: A

Çok sık kullanılan opsoninler (C3b ve IgG'nin Fc parçası) direkt bilgi sorusu olarak sık sık sorulurlar.

Opsonin, lökositlerden spesifik reseptörlere bağlanan ve üzerini kapladığı mikroorganizmanın fagosite edilmesini kolaylaştıran maddedir. İki ana opsonin, Ig G'nin Fc parçası ve kompleman C3b'dir.

9. Kronik granülomatöz hastalıkta fagositozla bakterinin öldürülememesinin sebebi aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 94)

A) Lizozom hipertrofisi
B) Katalaz eksikliği
C) H2O2 oluşum bozukluğu
D) Fagolizozom oluşum bozukluğu
E) Kompleman eksikliği

Doğru cevap: C

İnflamasyonda bilgiler doğrudan soru olabildiği gibi tersten de sorulurlar. Hangi basmakta defekt olursa hangi fonksiyon bozulur? Çok sık kullanılan bir soru yöntemidir.

Kronik granülomatöz hastalıkta, fagositik hücreler, antijeni fagosite edebilirler fakat öldürme işlemi yetersizdir. **Kronik granülomatöz hastalık** genetik bir anormallik olup NADPH oksidaz eksikliği vardır. Sonuç olarak bakterinin fagositozunu, oksijene bağlı öldürme mekanizmalarının aktivasyonu takip etmez. Katalaz (+) S.aureus gibi bakterilerle enfeksiyon sık görülür. Pnömokok gibi katalaz (-) bakterilere karşı ise bir miktar direnç vardır.

Cheidiak Higashi'de ise fagozom ve lizozom birleşme kusuru vardır. Dev granüller dikkati çeker.

Lökosit Fonksiyon Bozuklukları (LFB)

1- ADEZYON DEFEKTLERİ

- **Lökosit adezyon defekti-1 (LAD-1):** LFA-1 ve MAC-'in CD18 subunitinin defektif sentezi ile oluşur. Lökositin endotele göçü ve adezyonunun bozulmasına, defektif fagositoza ve defektif oksidatif patlamaya neden olur.
- **Lökosit adezyon defekti-2 (LAD-2):** Lökosit yüzeyinde bulunan **Sialyl-Lewis X**'in kalıtsal eksikliği söz konusudur. Bulguları LAD-I'e benzer ama daha şiddetlidir.

2- KEMOTAKSİS VE FAGOSİTOZ DEFEKTLERİ

Chédiak-Higashi hastalığı:

- Lökositlerde **mikrotübülüslerin düzenlenmesi bozuktur.**
- Hücre fagositoz yapabilir ancak **kemotaksis bozuktur.**
- Fagositik vakuol içerisine lizozomal degranülasyon oluşmaz.
- Mikrobisid aktivite gecikmiştir.
- Nötrofiller ve diğer lökositler içerisinde dev **(defektif) lizozomal granüller** vardır.
- Nötropeni vardır.
- **Albinizm,** nöronal hasar, kanama bozuklukları da vardır.

3-MİKROBİSİDİAL AKTİVİTE DEFEKTLERİ:

Çocukluk Çağı Kronik Granülomatöz Hastalığı (CGD):

- **NADPH oksidaz** enziminin bazı komponentlerinde genetik olarak defekt bulunur. Hücre içerisinde süperoksit ve diğer oksijen radikalleri oluşamaz ve fagositozu oksijene bağlı öldürme işlemi takip etmez. Stafilokok gibi katalaz pozitif organizmalarla enfeksiyonlar sık oluşur.

Miyeloperoksidaz defekti: MPO-H2O2 sistem defekti vardır.

10. İmmotil silia sendromu aşağıdaki hücre organellerinden hangisinin bozukluğuna bağlıdır? (Aralık 2010)

A) Hücre membranı
B) Golgi kompleksi
C) Mikrotübüller
D) Lizozom
E) Mitokondri

Doğru cevap: C

Sorunun amacı hücre organelleri ve hastalıklar arasındaki bağlantının kurulması; immotil silia sendromunun patofizyolojisinin bilinip bilinmediğinin ölçülmesidir.

İmmotil silia sendromu silialların yapı taşı olan mikrotübüllerin hareket yeteneklerinin bozulması sonucu silialların hareketsiz olmasıdır.

Mikrotübüller; uzun, rijid, tübül görünümünde yapılardır. Hücrede hareketten sorumludur ve hücre içi yolları oluştururlar. Her mikrotübül 13 parelel **protofilamentt**en oluşur. Protofilamentler ise heterodimer yapısındaki α **ve β tubulin** ünitelerinden oluşur. Mikrotübüller organellerin hücre içi transportunda, sentriol, bazal cisimcikler, kromozom sentromerleri, silia ve flajellanın oluşumunda rol oynar.

Golgi kompleksi, protein sentezinde endoplazmik retikulumu takip eden yapılardır ve proteinlerin şeker ve lipid eklerinin yapıldığı ve proteinin üç boyutlu yapısını kazandığı organellerdir.

Lizozomlar, hücre içinde moleküllerin yıkımının yapıldığı, litik enzimleri taşıyan organellerdir; lizozomal enzimlerin eksikliği lizozomal depo hastalıkları ve akut inflamasyon bozukluklarında izlenir

Mitokondri, hücrede oksidatif fosforilasyonun yapıldığı; ATP üretiminden sorumlu organellerdir.

İnflamasyonda Vasküler Değişiklikler ve Lökosit Hareketleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Akut inflamasyonun bulguları...** Ağrı, ısı, kızarıklık, şişlik, organ fonksiyonunda kısıtlılık
2. **Akut inflamasyonda vasküler yatakta ilk...** vazokonstrüksiyon olur **sonra...** vazodilatasyon olur.
3. **Vazodilatasyon ve vazokonstrüksiyon arteriyolde olur (Düz kas fazla olduğu için).**
4. **Vazodilatasyona neden olan mediyatörler...** histamin ve NO
5. **Membran geçirgenliği en çok postkapiller venüllerde olur (Endotelyal kontraksiyon ile).**
6. **Membran geçirgenliğinin erken ani fazını oluşturan mediyatör...** Histamin
7. **Damarda uzun süreli geçirgenlikten sorumlu mekanizma...** Endotelde lizis yapan her şey
8. **Marjinasyondan sorumlu olan vasküler değişiklik...** Staz
9. **Rollingden sorumlu olan moleküller...** Selektinler (Endotelde E- selektin, P- selektin, CD34; lökositte L- selektin, Sialyl- Lewis X proteini)
10. **Weibel-Palade cisimciklerinin içinde bulunan molekül...** P-selektin
11. **Selektin ekspresyonunu artıran sitokinler...** IL-1 ve TNF
12. **Adezyondan sorumlu olan moleküller...** İntegrinler (Endotelde ICAM-1 (interselüler adezyon molekülü-1),VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü-1); lökositte LFA-1, MAC-1)
13. **Beta-1 integrin ailesi içinde yer alan adezyon molekülü.....VLA-4**
14. **Beta-2 integrin ailesi içinde yer alan adezyon molekülleri...** LFA-1 ve MAC-1
15. **İmmünglobulin yapısında olan ve lökosit hareketinden sorumlu reseptör......**CD 31
16. **C-X-C kemokin örneği...** IL-8 (Nötrofiller için)
17. **HIV (Human Immunodeficiency Virus) virüsünün hücreye girişini sağlayan kemokin reseptörleri...** CXCR4/CCR5
18. **Non-opsonin tanıma molekülü...** CD 14, toll like reseptör
19. **En güçlü mikrobisid madde...** HOCl (hipoklor)
20. **Hipokloru oluşturan enzim...** Miyeloperoksidaz

İNFLAMASYONDA ROL ALAN HÜCRELER

1. Aşağıdaki antijenlerden hangisi, pluripotent hematopoietik kök hücrede bulunur? (Nisan 2013)

A) CD 1 **B)** CD 21
C) CD 23 **D)** CD 34
E) CD 56

Doğru cevap: D

Hücre tiplendirmede kullandığımız yüzey marker'ları her zaman soru olarak karşımıza çıkar. Bu soruda hematopoetik kök hücre markerı sorulmaktadır.

- **CD 34:** Hematopoetik kök hücre yüzey marker'ıdır.
- **CD 34 pozitif kök hücreden gelişen T ve B lenfositler sonrasında diğer CD'leri eksprese etmeye başlarlar.**
- **T lenfositler CD1,CD2,CD3,CD4,CD5,CD7,CD8 eksprese ederler.**
- **B lenfositler CD19,CD20,CD21,CD23,CD79 eksprese ederler.**
- **CD56 ve CD16 naturel killer hücresinin belirteçleridir.**

Endotelden köken alan tümörler... Fak.8 ve CD34 +
Gastrointestinal stromal tümörün kaynaklandığı hücre... Cajal hücresi (CD34+)

2. Aşağıdaki hücrelerden hangisi lenfokinlerin asıl kaynağıdır? (Nisan 2004)

A) B lenfosit **B)** Plazma hücresi
C) T lenfosit **D)** Folikül merkez hücresi
E) Eozinofil lökosit

Doğru cevap: C

Lenfokinlerin asıl kaynağı Th hücreleridir. Bu tip sorularda bilinmesi gereken B ve CD8 T lenfositlerinin lenfokin salgılamadığıdır.

Sitokinler: Aktive olmuş lenfositler ve makrofajlar başta olmak üzere birçok hücreden sentezlenen ve diğer hücrelerin fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynayan polipeptid yapısındaki maddelerdir. Lenfokin ise lenfositlerin ürettiği sitokinlerin ortak ismidir. IL-4, IL-5, IL-2, IFN-γ gibi önemli medyatörlerin çoğu yardımcı T lenfositlerinden üretilir.

"Önemli Sitokinler ve Fonksiyonları" ve ***"Hücre-Ürettiği sitokin"*** başlıklı tablolara bakınız.

3. Aşağıdakilerden hangisi sitotoksik T hücrelerinin antijen tanıma olayında <u>rol almaz</u>? (Nisan 2014 Orijinal)

A) CD8 **B)** CD3
C) T hücre reseptörü **D)** CD4
E) HLA sınıf I

Doğru cevap: D

Hücre yüzeyinde bulunan moleküller hücre tiplendirmede kullanılan, bu özellikleri nedeniyle de sık sık sorulan bilgilerdir. CD 8'lerin antijen tanımada kullandıkları molerülleri irdeleyen bir basit soru!

- **CD 8 pozitif T hücreleri (sitotoksik),** CD 3 ve HLA-sınıf I aracılığı ile antijen tanırlar. Virüsle enfekte hücre ve tümör hücrelerine karşı saldırırlar.
- **CD 4 pozitif T hücreleri (helper-yardımcı),** CD 3 ve HLA-II aracılığı ile antijen tanırlar. CD 4 'ler TH1, Th2 ve TH17 olarak ayrılırlar.
- **TCR kompleksi:** CD 4, CD 8, CD 2, CD 28 ve integrinlerden oluşur.
- **CD 3 tüm T lenfositler için ortak yüzey molekülüdür.**
- **CD 25:** Regülatuvar T lenfositler (CD4) diğer T lenfositlerden farklı olarak CD 25 eksprese ederler. Ayrıca IL-2 reseptörü ve Foxp3 geni bu regülatuvar hücrelerin yaşamı için gereklidir. Foxp3 genindeki mutasyonlar IPEX (immün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X' e bağlı geçiş) sendromuna neden olur.

4. Yardımcı T hücre 1 (Th1) lenfositler aşağıdakilerden hangisini salgılar? (Nisan 2012)

A) Heparin **B)** İnterfökin-4
C) İnterlökin-17 **D)** Histamin
E) Gama interferon

Doğru cevap: E

Sitokinsiz TUS olmaz.

Th1 hücrelerinden salgılanıp makrofajı aktifleştiren sitokin **gama interferon**dur.

Heparin han pıhtılaşmasını inhibe eden bir maddedir.

IL-4 Th2 hücrelerden salgılanıp B lenfositleri etkiler.

IL-17 Th17 hücrelerinden salgılanıp nötrofil aktivasyonu yapar.

Histamin mast hücrelerinden salgılanıp vazodilatasyon ve bronkospazm yapar.

Heparin, hücreden salgılanmaz, plazma proteinidir.

5. Aşağıdaki hücrelerden hangisi immünoglobülin salgılar? (Eylül 2003)

A) CD4+ T lenfosit **B)** Plazma hücresi
C) CD8+ T lenfosit **D)** Makrofaj
E) NK hücresi

Doğru cevap: B

B lenfositlerinin sitokin salgılamadığını, aksine Thelper hücrelerinden aldığı sitokin uyarısıyla farklılaşarak immünoglobülin sentezlediğini bilmek gerekir. Unutmayalım emri veren Th, emri alanlar ise B ve CD8 T lenfositleridir.

Antijenik stimülasyon üzerine **B lenfositler** hümoral immünite medyatörleri olan immünoglobülinleri salgılayan **plazma hücreleri**ni meydana getirir.

Beş immünoglobülinin izotipinden **IgG, IgM ve IgA** serum immünoglobülinlerinin %95'ini meydana getirir. **IgE** eser miktarlardadır.

Önemli Sitokinler ve Fonksiyonları	
Sitokin	**Major aktivitesi**
İnterferon	Antiviral etki, makrofaj aktivasyonu, monositten makrofaj, makrofajlardan epiteloid histiosit, **epiteloid histiositlerin kaynaşarak dev hücre oluşturması. Granülom oluşumu** ve tip IV hipersensitivitede etkilidir.
IL-1	Class1 ve class II antijen indüksiyonu. IgG sentezi. **Endojen pirojen etki, akut faz reaksiyon ve reaktanlarının oluşumu.** Aslında TNF'ye benzer. **Ancak ateş oluşmasında daha fazla rolü vardır.**
IL-2	**Lenfosit çoğalmasını/büyümesini artırır, natürel killer ve makrofaj aktivitesini artırır.** **TNF alfa ve interferona benzer etki.**
IL-3 ve IL-7	**Miyeloid ve lenfoit kolonisi stimülasyonu ve diferansiyasyonu.**
IL-4	Lenfosit artışı, IgE ve IgG1 sentezi, Fc reekspresyonu, adezyon molekül ekspresyonu.
IL-5	**Kİ'de eozinofil kolonisini stümüle ederek eozinofil artışı ve B-hücre diferansiyasyonu artışı, IgE sentezi.**
IL-6	Lenfosit artışı, sedimentasyon artışı (fibrinojeni arttırararak), amiloid sentezi, osteoklast aktivasyonu ve akut faz yanıtı
IL-8	**Nötrofil kemotaksisi (nötrofilik kemotaktik faktör)**
IL-9	T-hücre artışı
IL-10	**İmmün cevabın baskılanması** **IL-1, interferon, IL-12, TNF sentezinin inhibisyonu**
IL-12	İnterferon sentezinin artışı. Natürel killer aktivasyonu, sitotoksik T hücre artışı. Makrofaj artışı.
IL-13	Lenfosit artışı, Ig E sentezi, IL-4 benzer fonksiyonlar.
IL-14	B-hücre artışı
IL-15	IL-2'ye benzer etki
IL-17	Nötrofil ve monosit kemotaksisi
TNF ALFA	Bazı tümör hücreleri için sitotoksik etki. Endotel ve lökositte adezyon moleküllerinin artışı. Fibroblast büyümesinin stimülasyonu, **damar sentezi (anjiyogenez)** Akut faz proteinlerinin sentezinde artış (ateş, kaşeksi oluşturmak). Nötrofil kemotaksisi, doku hasarı

Hücre-Ürettiği sitokin	TH1/ IFN-gama	TH2/IL-4,IL-5, IL-13	TH17/IL-17, IL-22, kemokinler
Bu hücreyi etkileyen sitokin	IFN-gama, IL-12	IL-4	IL-1,IL-6, IL-23, TGF beta
Hangi immünolojik reaksiyona neden olduğu	Makrofaj aktivasyonu, B lenfositlerden Ig G üretimi (opsonin)	Ig E üretimi, mast hücre ve eozinofil üretimi	Nötrofil-monosit kemotaksisi
Kime karşı etkili olduğu	İntrasellüler mikroorganizma	Helmintik parazitler	Ekstrasellüler bakteri- mantar
Hastalıklardaki rolü	Otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıklar (İnflamatuvar bağırsak hastalığı, psöriazis, granülamatöz inflamasyon)	Alerji	Otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıklar (İnflamatuvar barsak hastalığı, psöriazis, multipl skleroz)

Monomerik **IgM,** B hücrelerinin yüzeyinde bulunur, B hücrelerinin antijen reseptörünü oluşturur.

Normalde CD4 (Th2) lenfositler B lenfositlere CD 40 ligand bağlantısı ile bağlanır. Bu bağlantı sonucu B lenfositler plazma hücrelerine dönüp antikor sentezlerler. Eğer bu bağlantı sağlanamazsa B lenfositin sentezleyeceği tek antikor Ig M dir. Çünkü bu antikor yüzeyinde bulunur. Eğer bağlantı sağlanırsa bu antikor değiştirilip diğer antikorlar sentezlenebilir (Switch).

CD4+, CD8+ T lenfositleri, makrofajlar ve NK hücreleri immünoglobülin salgılamazlar.

6. **Aşağıdaki hücrelerden hangisi mononükleer fagositer sisteme ait hücrelerden biri değildir?** (Eylül 91)

A) Fibroblast B) Osteoklast
C) Histiyosit D) Kupfer hücresi
E) Alveoler makrofaj

Doğru cevap: A

Mononükleer fagositik sistem başlığı değişik organlarda değişik özel isimler alan hücrelerden oluşur. Dolayısıyla hepsinin fonksiyonu aynı olduğu için o aileye girmeyen hücreyi sormak sık karşılaştığımız bir soru tipidir.

Mononükleer fagositik sistem; monosit, makrofaj, mikroglia, karaciğerde Kuppfer hücreleri, dalak ve lenf bezi sinüs histiyositleri, akciğerde alveoler makrofajlar ve osteoklastlardan oluşur.

Derinin **Langerhans hücreleri** (Birbeck granülleri içerir), artık monosit-makrofaj sisteminin bir üyesi değil, direkt kemik iliği kaynaklı antijen sunan hücre hücre grubunda yer alır.

Fibroblast bu gruba girmez.

Dokularda Bulunan Makrofaj Orijinli Hücreler

Kupffer hücresi	Karaciğer
Histiositler	Akciğer, diğer dokular
Mikroglia	Santral sinir sistemi
Osteoklast	Kemikler
Sinüs histiositi	Dalak ve lenf nod sinüsleri
Mezengial hücre	Böbrek
Retina pigment epiteli	Retina

7. **Aşağıdakilerden hangisi mononükleer fagositer sisteme ait hücrelerden biri değildir?** (Nisan 97)

A) Kuppfer hücresi B) Astrosit
C) Osteoklast D) Alveolar makrofaj
E) Histiosit

Doğru cevap: B

Astrosit, santral sinir sisteminin majör destek hücresidir. Santral sinir sisteminde fagositozu mikroglial hücreler yapar.

6. sorunun açıklamasına bakınız.

8. **Aşağıdakilerden hangisi mononükleer fagositik sistem elemanlarından değildir?** (Nisan 2004)

A) Kupffer hücresi B) Plazma hücresi
C) Alveoler makrofaj D) Histiosit
E) Osteoklast

Doğru cevap: B

Plazma hücreleri, B-lenfositlerinin uyarılması sonucu oluşur ve görevi antikor üretmektir.

6. sorunun açıklamasına bakınız.

9. **Kronik inflamasyonda doku hasarı tamiri, fibrozis ve anjiyogenezden sorumlu hücre aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2000)

A) Aktive makrofaj
B) Mast hücresi
C) Endotel
D) Nötrofil
E) Bazofil

Doğru cevap: A

Makrofajların majör fonksiyonlarından birini sorgulayan bir soru. Çok sayıda büyüme faktörü salgılayarak mevcut doku hasarının tamirini yöneten ana hücredir.

Kronik iltihabın yönetici hücresi makrofajlardır. Gerektiği zaman inflamasyonu tetikleyici, gerektiği zaman inflamasyonu sonlandırıcı ve yara iyileşmesi-onarımı sağlayıcı etki gösterir.

Mast hücreleri, histaminin ana kaynağıdır. Özellikle allerjik inflamasyonda görev alır.

Endotel hücresi, damar duvarında bulunan ve çeşitli medyatörler salgılayarak damar tonusunu ayarlayan hücrelerdir.

Nötrofil, akut inflamasyonda görev alan hücredir.

Bazofil, allerji ve parazitik inflamasyonlarda görev alır.

Makrofajlar İki Şekilde Aktifleşir;

Gama interferon ve TLR uyarıldığında klasik aktive edilmiş makrofaj (M1) denir ve SOR, NO, lizozomal enzimler ile bakteri fungusları öldürür. Ayrıca IL-1, IL-12 ve IL- 23 ile inflamasyonu uyarır.

IL-13 ve IL-4 ile uyarıldıklarında alternatif olarak uyarılmış makrofaj (M2) denir ve IL-10, TGF-beta salgılayarak **antiinflamatuvar etki**, arjinaz, prolin poliaminaz ve TGF beta salgılayarak **yara iyileşmesi-onarımı** sağlar.

****Kronik inflamasyonun ana yönetici hücreleridir.**

Antijen Sunabilen Hücreler

	Monosit / makrofaj sistemi hücreleri	Dendritik / Langerhans hücreleri
Marker	CD68	CD1a
Antijen sunma	MHC class 1 (HLA A, B, C) MHC class 2 (HLA DP, DK,Q, DR)	MHC class 1 (HLA A, B, C) MHC class 2 (HLA DP, DK,Q, DR) **CD1 (a, b, c)**

İnflamasyon

✓ Nötrofillerde mikrop öldürmek için en fazla kullanılan molekül; bir serbest oksijen radikali olan H_2O_2'dir.

✓ Nötrofillerde mikrop öldürmek için kullanılan en kuvvetli molekül; bir serbest oksijen radikali olan HOCI'dir.

✓ Makrofajlarda en yüksek düzeyde bulunan ve yüksek oranda hücre içi bakteriler üzerine etkin madde; NO'dur.

✓ Eozinofillerde en yüksek düzeyde bulunan ve özellikle parazit öldürmede aktif molekül; majör basic protein.

✓ CD8 + T lenfositlerde mikrop öldürmede kullanılan, perforin / granzim sistemi.

İnflamasyonda Yer Alan Hücreler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Matür B hücreleri yüzeylerinde hangi molekülleri taşır...** Ig M ve Ig D
2. **İntrasellüler mikroorganizmalara karşı etkili T lenfosit...** Th1
3. **Helmintik parazitlere karşı etkili ve allerjik hastalıklarda rol oynayan T lenfosit...** Th2
4. **Ekstrasellüler bakteri-mantarlara karşı etkili T lenfosit...** Th17
5. **Otoimmün hastalıklarda başlıca rolü olan T lenfositler...**Th1 ve Th17
6. **B lenfositlerinin yüzey proteinleri...** CD 19,20,21
7. **EBV (Epstein Barr Virüsü)'nin bağlandığı B lenfosit yüzey molekülü...** CD21
8. **B lenfositlerin plazma hücrelerine dönüşmesi için gerekli hücre ve ligandı...** CD4 lenfosit, ligandı: CD40 ligandı
9. **Naturel killer (NK) hücresinin yüzey proteinleri...** CD 16, 56
10. **NK hücresinin yüzeyindeki 2 önemli reseptör...** KAR (Killing aktive reseptör), KIR (Killing inhibitör reseptör) (MHC-Class I'e bağlanır ve aktivitesini engeller)
11. **NK hücresi ve CD8 hücresi antijeni nasıl ortadan kaldırır...** perforin ve granzim salgılayarak
12. **Böbreğin makrofajı...** Mezengial hücre
13. **Retinanın makrofajı...** Retina pigment epiteli
14. **Derideki antijen sunucu hücre...** Langerhans hücresi
15. **Psödomembranöz inflamasyon yapan virüs...** Adenovirüs, EBV
16. **Fibrinöz inflamasyon nerelerde sık görülür...** Plevra, perikard, periton

İNFLAMASYONUN MORFOLOJİK PATERNLERİ VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

1. **Aşağıdaki iltihap türlerinden hangisi difteride görülür?** (Nisan 97)

A) Fibrinöz
B) Seröz
C) Pseudomembranöz
D) Kataral
E) Pürülan

Doğru cevap: C

Doğrudan spot soru sorulan bir alt başlıktır. Neden-sonuç ya da sonuç-neden tarzındaki soruları sık sık görüyoruz.

Corynebacterium diphteriae, solunum yolu ile alındıktan sonra, üst solunum yolları mukozasında herhangi bir yere implante olur. Kuvvetli ekzotoksin salgılayarak mukozal epitelde nekroz ve yoğun fibrinopürülan eksüdaya neden olur. Sonuçta klasik süperfisyel kirli-gri **pseudomembranöz difteri membranı** oluşturur. Bu enfeksiyonda en büyük tehlike bu membranın ana hava yollarını tıkamasıdır.

Seröz inflamasyon, protein içeriği az, sıvı içeriği çok olan, **fibrinöz inflamasyon** ise protein içeriği çok, sıvı içeriği az olan iltihap tipleridir. **Kataral inflamasyon,** mukozalı yüzeylerin mukuslu iltihabıdır. **Pürülan inflamasyon** püy oluşumu ile karakterize iltihap türüdür.

2. **Seröz zarlarda fibrinöz eksuda toplanması sonucu aşağıdakilerden hangisi oluşur?** (Nisan 89)

A) Tümör
B) Granülom
C) Kanama
D) Yapışıklık
E) Rejenerasyon

Doğru cevap: D

Fibrinöz iltihabın komplikasyonunu soran bir soru, çok iyi tedavi edilmediği sürece yapışıklıklara neden olan bir iltihap tipidir.

Fibrinöz inflamasyon perikard, plevra gibi vücut kavitelerinin karakteristik inflamasyonudur. Fibrinöz eksuda fibrinolizle eritilebilir. Rezolüsyon denilen bu olay normal doku yapısını yenileyebilir. Ancak yetersiz kalırsa fibrozis ve yapışıklık gelişir.

3. **Soğuk algınlığına bağlı salgı tipi aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 99)

A) Seröz
B) Seröfibrinöz
C) Kataral
D) Pürülan
E) Fibrinöz

Doğru cevap: C

Diğer sorularda olduğu gibi direkt bilgiyi soran neden-sonuç ilişkisi sorusu.

Soğuk algınlığına bağlı salgı, **kataral tip** iltihaptır. Aslında kataral iltihap soğuk etkisiyle ortaya çıkan mukustan zengin iltihaptır.



İMMÜN SİSTEM HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

HİPERSENSİTİVİTE REAKSİYONLARI

1. Bir antijenle daha önce sensitize edilmiş bir kişinin aynı antijenle tekrar karşılaşması durumunda, mast hücresi yüzeyindeki antijen antikor etkileşmesi sonucunda çok kısa sürede gelişen hipersensitivite reaksiyonu aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2003)

A) Tip I **B)** Komplemana bağlı tip II
C) Antikor bağımlı tip II **D)** Tip III
E) Tip IV

Doğru cevap: A

Toplamda dört adet başlık altında toplanan hipersensitivite sendromlarının hem özgün mekanizmaları, hem de spesifik doku örnekleri çok sık sorulur. Bu soruda sadece tip 1 hipersensitiviteye spesifik bir özellik doğrudan bilgi sorusu şeklinde sorulmuş.

Anafilaktik tip hipersensitivite (HS): Tip I Aşırı duyarlılık hastalıklarıdır. Genelde **atopik** kişilerde **egzojen** bir antijene karşı duyarlılaşma, sentezlenen **IgE'nin** mast hücre yüzeyindeki reseptörlerine bağlanması (duyarlılanma fazı) ve daha sonrasında **aynı antijen ile tekrar karşılaşma** ile antijenin IgE'ye oturması ile **çok kısa** sürede gelişen hipersensitivitedir. Patogenezde **Th2** tipi yanıt önemli rol oynar. Klinikten sorumlu olan özellikle **mast** hücre degranülasyonu ile **histamin** salınımıdır. İki fazı vardır. Erken faz histamin gibi mediyatörler ile geç faz sitokinler ve araşidonik asit gibi moleküllerle gerçekleşir. Örn: anafilaksi (atopik allerjenler, ürtiker, anjiyonörotik ödem, saman nezlesi, ekzema, nazal polipler, gıda allerjileri, böcek ısırması allerjik (ekstrinsik) bronşiyal astım sayılabilir.

Komplemana bağlı tip II ve antikor bağımlı tip II HS, işaretlenmiş moleküllerin yakımı ile karakterize otoimmün kaynaklı hastalıkların oluşma mekanizmasıdır.

Tip III HS, kanda dolaşan immün komplekslerin dokulara çökmesi ve kompleman aracılıklı inflamasyonu tetiklemesiyle ortaya çıkan bir vaskülit mekanizmasıdır.

Tip IV, özelleşmiş T lenfositlerinin yardımıyla meydana gelen kronik inflamasyon mekanizmasıdır.

2. Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonundan <u>en fazla</u> sorumlu olan antikor aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 97)

A) IgM **B)** IgG **C)** IgD **D)** IgE **E)** IgA

Doğru cevap: D

Spesifik bir direkt bilgi sorusu, diğer HS sendromlarının hiçbirinde IgE aracılık etmez.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

3. On iki yaşında bir kız çocuğunun deniz ürünlerinin tüketimini takiben, vücudunda kaşıntılı, eritemli deri lezyonları gelişiyor.

Bu tablonun gelişmesine katkıda bulunabilen immünolojik mekanizma aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2010)

A) Gecikmiş tip hipersensitivite
B) C1 esteraz eksikliği
C) Tip 1 hipersensitivite
D) İmmün kompleks birikimi
E) IgA eksikliği

Doğru cevap: C

HS reaksiyonlarına özgün olan doku ya da hastalık örnekleri çok sık sorulur. Bu soru gıda allerjisini tanımlayan mekanizma ile ilişkilidir.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Gecikmiş tip hipersensitivite, antijenik uyarı uzun süreli ise ve antijen yıkılamazsa ya da antijen kalıcı olursa gelişen bir reaksiyondur. Granülomatöz inflamasyon ya da T hücresine bağımlı sitotoksisite ile gerçekleşir.

İmmün kompleks birikimi, tip III hipersensitivitenin bir özelliğidir. Dolaşımda bulunan antijen - antikor immün komplekslerinin dokulara çökmesi ile karakterizedir.

IgA eksikliği, en sık görülen B hücre kökenli immün yetmezlik tablosudur, serum ve sekretuvar IgA'nın yokluğu ile karakterizedr.

C1 esteraz eksikliği, herediter anjiyonörotik ödem nedenidir.

Tip 1 hipersensitivitenin lokal örnekleri... Astım, alerjik konjonktivit ve rinit, ekzema, nazal polip, ürtiker, gıda allerjisi

4.

I. Antikor aracılı hipersensitivite
II. Anafilaktik tip hipersensitivite
III. İmmün kompleks aracılı hipersensitivite

Yukarıdaki hipersensitivite reaksiyonlarının hangilerinde antijen molekülü her zaman ekzojendir? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Yalnız I **B)** Yalnız II
C) Yalnız III **D)** I ve II
E) II ve III

Doğru cevap: B

TUS'ta sıkça sorulan aşırı duyarlılık hastalıklarının patogenezlerini bilip bilmediğimizi ölçen bir soru. Aslında daha önce de sorulmuş bir bilginin farklı şekilde sorulmuş hali.

Anaflaktik hipersensitivitede, antijen daima ekzojendir.

Anafilaktik tip hipersensitivite: Tip I Aşırı duyarlılık hastalıklarıdır. Genelde **atopik** kişilerde egzojen bir antijene karşı duyarlılaşma ve daha sonrasında **aynı antijen ile tekrar karşılaşma ile çok kısa** sürede gelişen hipersensitivitedir. Patogenezde **Th2** tipi yanıt önemli rol oynar. Klinikten sorumlu olan özellikle **mast** hücre degranülasyonu ile histamin salınımıdır. İki fazı vardır. Erken faz **histamin** gibi mediatörler ile geç faz sitokinler ve araşidonik asit gibi moleküllerle gerçekleşir. Örn: anafilaksi (atopik allergenler, ürtiker, anjiyonörotik ödem, saman nezlesi, ekzema, nazal polipler, gıda allerjileri, böcek ısırması allerjik (ekstrinsik) bronşiyal astım sayılabilir.

Antikor aracılı hipersensitivite: Tip II aşırı duyarlılıktır. Self antijenlere karşı duyarlılaşma söz konusudur. Reaksiyon **antikorlar aracılığı ile antijenin bizzat kendisine karşı** olur. Üç şekilde reaksiyon gerçekleşir. Self antijene bağlanan otoantikorlara **İ. Kompleman saldırısı İİ. Antikor bağımlı sellüler sitotoksisite** ya da **İİİ. Antikora bağlı sellüler disfonksiyon** şeklinde gerçekleşir. Örn: hematolojik aşırı duyarlılıklar, pemfigus vulgaris, ANCA(+) vaskulitler, Goodpasture sendromu, akut romatizmal ateş, Myasthenia gravis ve Graves hastalığı sayılabilir.

İmmün kompleks aracılı hipersensitivite: Vücutta oluşan **antijen-antikor komplekslerinin** kanda serbest şekilde gezmesi, sonrasında organların **öncelikle damar duvarlarına** çökme ile **vaskülit** tablosu daha sonra bizzat organlara çökmesi ile organ hasarı ile seyreder. Örn; Akut poststreptokoksik glomerülonefriti, SLE, Yersinia enterokolitika artriti, Hepatit B ile oluşan PAN, serum hastalığı, arthus reaksiyonu sayılabilir.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

5. **Aşağıdakilerden hangisi tip II aşırı duyarlılık hastalıklarından biridir?** (Nisan 2007)

A) Kontakt dermatit
B) Allerjik rinit
C) Sistemik lupus eritematozus
D) Goodpasture sendromu
E) Serum hastalığı

Doğru cevap: D

Goodpasture sendromu, patogenezi, mekanizması, morfolojisiyle TUS'un en vazgeçilmez konularından biridir. Her özelliğini iyi bilmek gerekir.

İmmun kompleks nefriti insitu, tip II aşırı duyarlılık reaksiyonudur. En klasik model **anti-GBM (glomerular bazal membran)** nefritidir. Antikorlar, GBM'deki fikse antijenlere yöneliktir. Buradaki anti GBM nefriti hepimizin bildiği Good Pasture sendromudur.

Good Pasture sendromu hem akciğer hem böbreği tutan **tip 2 hipersensitivite** reaksiyonudur. Akciğer alveol bazal membranları ve bunlarla çapraz reaksiyon veren glomerül bazal membranlarına karşı oluşan antikorlar bu bölgelerde birikir. Böbrekteki birikim **lineer** tarzdadır ve bu ayırıcı tanıda kullanılır. Bu hastalıkta hedeflenen molekül Tip IV bazal membran kollajeninin **α-3 alt zincirinin** non-kollajenöz alt birimidir. Hastalığın ilk bulgusu genellikle hemoptizidir.

Kontakt dermatit, Crohn hastalığı tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonuna, alerjik rinit, astım tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonuna, SLE, poststreptokoksik glomerülonefrit ve serum hastalığı da tip 3 aşırı duyarlılık reaksiyonuna örnek oluşturur.

"Antikor-aracılı hastalık (tip II hipersensitivite) örnekleri" başlıklı tabloya bakınız.

6. **Aşağıdaki hastalıklardan hangisinin patogenezinde tip 2 aşırı duyarlılık reaksiyonu rol alır?** (Eylül 2014 Orijinal)

A) Postenfeksiyöz glomerülonefrit
B) Bronşiyal astım
C) Tüberkülin reaksiyonu
D) Crohn hastalığı
E) Goodpasture sendromu

Doğru cevap: E

Goodpasture sendromu Tip II hipersensitivitenin en çok sorulan örneklerinden biridir.

Goodpasture sendromu akciğer ve böbrekte bazal membrana karşı gelişen antikorlar ile karakterize bir hastalıktır. Tip 2 hipersensitiviteye örnektir.

Astım tip I, Crohn hastalığı tip IV, serum hastalığı ve poststreptokoksik glomerülonefrit ise tip III HS örnekleridir.

7. **Akciğer alveolleri ve böbrek glomerüllerindeki Tip IV kollajene karşı antikorların gelişimi sonucu ortaya çıkan hastalık aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2005)

A) İdiopatik pulmoner fibrozis
B) İdiopatik pulmoner hemosiderosiz
C) Kaplan Sendromu
D) Good Pasture Sendromu
E) Loeffler Sendromu

Doğru cevap: D

5. sorunun açıklamasına bakınız.

İdyopatik pulmoner fibrozis, tekrarlayan interstisyel inflamasyona seconder olarak gelişen akciğer fibrozisidir.

İdyopatik pulmoner hemosiderozis, mekanizma olarak Good Pasture sendromuna benzeyen ama nedeni bilinmeyen alveolar kanama ile karakterize hastalıktır.

Kaplan sendromu, romatoid artrit ile birlikte bulunan pnömokonyozları tanımlar.

Loeffler sendromu, restriktif kardiyomiyopati etkenidir.

Antikor-aracılı hastalık (tip II hipersensitivite) örnekleri

Hastalık	Hedef antijen	Hastalık mekanizmaları	Klinikopatolojik belirtiler
Otoimmün hemolitik anemi	Eritrosit membran proteinleri (Rh kan grup antijenleri, I antijen)	Eritrositlerin opsonizasyon ve fagositozu	Hemoliz, anemi
Otoimmün trombositopenik purpura	Trombosit membran proteinleri (gpIIb-IIIa/ integrin)	Trombositlerin opsonizasyon ve fagositozu	Kanama
Pemfigus vulgaris	Epidermal hücrelerin intersellüler aktivasyonu, intersellüler (epidermal kaderin)	Proteazların antikor-aracılı aktivasyonu, intersellüler adezyonlarında kopma	Deri vezikülleri (bül)
ANCA'nın neden olduğu vaskülit	Muhtemelen aktive nötrofillerden salıverilen nötrofil granül proteinleri	Nötrofil degranulasyonu ve iltihap	Vaskülit
Goodpasture sendromu	Böbrek glomerülleri ve akciğer alveolleri bazal membranında nonkollajenöz protein	Kompleman- ve Fc reseptör-aracılı iltihap	Nefrit, akciğer kanaması
Akut romatizmal ateş	Streptokok hücre duvarı antijeni; antikor miyokard antijeniyle çapraz reaksiyon verir	İltihap, makrofaj	Miyokardit, artrit aktivasyonu
Myasthenia gravis	Asetilkolin reseptörü inhibe eder, reseptörleri "down-module" eder	Antikor asetilkolin bağlanmasını baskılar, reseptörleri down-modüle eder	Kas zaafiyeti, paralizi
Graves hastalığı (hipertiroidizm)	TSH reseptörü	TSH reseptörlerinin antikor-aracılı stimulasyonu	Hipertiroidizm
İnsulin-resistan diyabetes (Tip 2 DM)	İnsulin reseptör	Antikor insülinin bağlanmasını inhibe eder	Hiperglisemi, ketoasidoz
Pernisiyöz anemi	Gastrik pariyetal hücrelerin intrensek faktörü	İntrensek faktörün nötrolizasyonu, azalmış vitamin B12	Anormal eritropoez, anemi

ANCA, antinötrofil sitoplazmik antikorlar; TSH, tiroid uyarıcı hormon.

8. **Asetilkolin reseptörlerine karşı antikor gelişmesi ve myonöronal kavşakta iletimin bozulması ile karakterize hastalık aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 88)

   A) Myotonia congenita
   B) Dermatomyozitis
   C) Myasthenia gravis
   D) Sistemik lupus eritematosus
   E) Multiple skleroz

Doğru cevap: C

Myastenia gravisin oluşum mekanizması aynı zamanda dahiliye ve nörolojide de sorulabilir.

MYASTENİA GRAVES (MG)

MG, en sık 40 yaş altı kadınlarda saptanır. **Post sinaptik asetil kolin reseptörlerine** karşı antikor **% 90** olguda mevcuttur. Sıklıkla diğer otoimmün hastalıklarla birlikte bulunur (SLE, RA ve Sjögren sendromu gibi). Patogenezinde **antikor bağımlı hücresel disfonksiyon (Tip II HS rol oynar).**

Timusta anormallik MG olgularına sıklıkla eşlik eder. Olguların % 15 kadarında timoma bulunurken, % 65 olgu timik hiperplazi ile karakterizedir.

Klinik tablo, kas güçsüzlüğüdür. Genellikle günün ilerleyen saatlerinde artan kas güçsüzlüğü ve kaslarda düzensiz kontraksiyonlar izlenir. **En sık** etkilenen bölge **göz kapağı kasları**dır. 2.sırada göz hareketlerinden sorumlu kaslar ve yüz kasları yer alır. Klinikte **göz kapağında düşme (pitoz) ve çift görme tipiktir.**

Tedavi edilmez ise solunum kaslarının tutulmasına bağlı solunum yetmezliği oluşur. Kas güçsüzlüğü değişkendir ve otoantikor düzeyleri ile orantılı değildir.

Timus patolojisine ikincil olgular, timektomi sonrası düzelir. **Plazmaferez** uygulanabilir.

Miyotonik distrofi, DNA'da CTG tekrarlarıyla karakterize OD geçişli bir distrofidir.

Dermatomiyozit, deri ve çizgili kas fibrozisi ile karakterize, iç organ malignitelerine eşlik edebilen bir paraneoplastik sendromdur.

SLE, ANA pozitifliği ile karakterize, küçük damarları etkileyen, multisistemik bir vaskülit örneğidir.

Multipl skleroz, en sık görülen demiyelizan hastalıktır. Beyinde beyaz cevherde demiyelinize plakların oluşumuyla karakterize kronik otoinflamatuvar bir hastalıktır.

9. **Sinir-kas ileti kavşağında asetil kolin reseptörlerine yönelik antikorların varlığı sonucunda oluşan hastalık aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2004)

A) Myotoni konjenita B) Myotonik distrofi
C) Polimyozit-dermatomyozit D) Myastenia graves
E) Miyozitis ossifikans

Doğru cevap: D

8. sorunun açıklamasına bakınız.

10. Otuz beş yaşında erkek hasta baş ağrısı, hâlsizlik, dispne ve taşikardi şikâyetleriyle başvuruyor. Hastanın öyküsünden, bir hafta önce üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği öğreniliyor. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin değeri düşük ve direkt Coombs testi pozitif bulunuyor.

Bu bulgular aşağıdaki aşırı duyarlılık reaksiyon tiplerinden hangisi ile uyumludur? (Eylül 2012)

A) Tip I
B) Tip II antikora bağlı
C) Tip III immün kompleks
D) Tip IV gecikmiş tip
E) Tip IV hücresel sitotoksisite

Doğru cevap: B

Bir çok defa olduğu gibi Tip II hipersensitivite reaksiyonunun klinik örneklerinden birini görüyoruz. Burada anahtar kelime "Coombs testi" dir. Bu sayede aneminin otoimmün kökenli olduğunu anlıyoruz.

Hastada Coombs testinin (+) olması ve hemoglobinin düşük bulunması otoimmün hemolitik anemi tanısını koydurmaktadır. Otoimmün hemolitik anemi Tip II reaksiyonuna bir örnektir.

11. **Aşağıdaki hastalıklardan hangisi immün kompleks mekanizması ile oluşmaz?** (Eylül 88)

A) Good pasture sendromu
B) Bazı akut glomerülonefrit tipleri
C) Serum hastalığı
D) Sistemik lupus eritematozus
E) Poliarteritis nodosa

Doğru cevap: A

Tip III hipersensitivite, her en kadar kitapta en az yeri tutan HS reaksiyonu olsa da TUS'ta en çok sorulan HS reaksiyonlarından biridir. En önemli özelliği kanda bulunan immune komplekslerin dokuya birikimine sekonder geliştiği için sayısız klinik örneği vardır.

Tip I anafilaktik tip reaksiyon: IgE, bazofil ve mast hücreleri rol oynar. **Anafilaksi**, deri ve yiyecek **allerji** tipleri, **saman nezlesi** ve bazı **astım** tipleri ile atopi bu gruba girer.

Tip II sitotoksik tip: IgG, IgM ve kompleman aktivasyonu ile hedef hücre lizisi sağlanır. Örnekler, otoimmün hemolitik anemi, eritroblastozis fetalis, **GoodPasture sendromu ve transfüzyon reaksiyonları**dır.

Tip III immün kompleks bozukluğu: Dolaşımda antijen-antikor komplekslerinin bulunuşu ve bu komplekslerin çöktüğü (depolandığı) alanlarda, kompleman sisteminin aktivasyonu sonucu, doku hasarının oluşumu ile karakterizedir. Kompleksler ağırlıklı olarak damar duvarına çökeceğinden **Tip III anaflaksi bir sistemik vaskülit**tir. Antijen eksojen (enfeksiyöz ajanlar gibi) ya da endojen olabilir.

Poststreptokoksik glomerülonefrit, SLE, Yersinia enterokolitika artriti, Hepatit B ile oluşan PAN, serum hastalığı örnek verilebilir.

Tip IV Hücresel gecikmiş aşırı duyarlılık; T lenfosit duyarlanması ile oluşur. Örnek **tüberkülin testi, kontakt dermatit** ve **transplantasyon** reddi bu tiptir.

12. **Aşağıdakilerden hangisinin patogenezinde Tip III hipersensitivite reaksiyonu rol oynamaz?** (Eylül 2011)

A) Sistemik lupus eritematozus
B) Serum hastalığı
C) Poststreptokoksik glomerülonefrit
D) Poliarteritis nodosa
E) Otoimmün hemolitik anemi

Doğru cevap: E

11. sorunun açıklamasına bakınız.

Otoimmün hemolitik anemi tip II HS reaksiyonuna örnektir.

13. **Aşağıdaki hastalıklardan hangisinin patogenezinde dokuda immün komplekslerin birikimi rol oynar?** (Nisan 2006)

A) Good pasture sendromu
B) Post streptokoksik glomerulonefrit
C) İmmün trombositopenik purpura
D) Myastenia gravis
E) Graves hastalığı

Doğru cevap: B

11. sorunun açıklamasına bakınız.

Tip III HS'ye, Streptokok glomerülonefriti, SLE, Yersinia enterokolitika artriti, Hepatit B ile oluşan PAN, serum hastalığı örnek verilebilir.

Diğer şıklarda verilen örnekler Tip II HS örneğidir.

14. **Aşağıdaki hastalıkların hangisinde gözlenen vaskülit immün kompleksler aracılığıyla gelişmez?** (Eylül 2008)

A) Serum hastalığı
B) Wegener granülomatozu
C) Sistemik lupus eritematozus
D) Kronik hepatit B
E) Henoch-Schönlein purpurası

Doğru cevap: B

Aslında yine zor görünen ama basit olan bir soru. İmmün kompleks aracılığıyla oluşmaz demek hangisi tip 3 hipersensitivite değil demek!!! Yani hangisi tip 3 hipersensitivite örneği değildir diye sorulmakta...

Wegener granülomatozunun tam olarak nasıl oluştuğu bilinmemekle birlikte tip 2 hipersensitivite kabul edilmektedir. Zaten **ANCA (+)** vaskülitler tip 2 hipersensitivite örneğidir. Bunlar **Wegener, mikroskopik polianjitis ve Churge-Strauss sendromudur.**

- Hepatit B, C ile oluşan vaskülit
- Henoch-Schönlein purpurası
- SLE
- Kriyoglobülinemi
- Serum hastalığı tip 3 hipersensitivite örnekleridir

15. Aşağıdaki histomorfolojik bulgulardan hangisi gecikmiş tip bir aşırı duyarlılık reaksiyonunu en çok gösterir? (Nisan 2009)

A) Epidermis hücreleri çevresinde IgG birikimi
B) Hiler lenf nodlarında kazeifiye granülomlar
C) Karaciğerde asidofilik cisimcikler
D) Deri kan damarlarında fibrinoid nekroz
E) Bir nazal polip içerisinde çok sayıda eozinofiller

Doğru cevap: B

Soruyu şöyle algılayabiliriz. Aşağıdakilerden hangisi Tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonu bulgusudur. Sorudaki amaç hipersensitivite reaksiyonlarının mekanizmalarında hangi anahtar kelimelerin soru çözdürdüğünü sormaktır. Mesela "granülom" gibi...

Soruda gecikmiş tip aşırı duyarlılık sorulduğu için **Tip 4 hipersensitivite** anlaşılmalıdır. Hiler lenf nodlarında kazeifiye **granülomlar** tüberkülozun karakteristik özelliğidir (Tip 4 hipersensitivite).

Epidermis hücreleri çevresinde IgG birikimi bazı hastalıklarda görülebilir (pemfigus vulgaris gibi). Zaten mantık olarak bir yere karşı antikorun varlığı **tip 2 hipersensitivitenin** karakteristiğidir.

Karaciğerde eozinofilik cisimler birçok yerde görülebilir. Alkolik hepatitteki **Mallory cisim**leri olabileceği gibi, viral hepatitteki apoptotik nükleuslar da eozinofilik boyanabilir.

Kan damarlarında fibrinoid nekroz vaskülitin göstergesidir. Vaskülitler genel olarak **tip 3 hipersensitiviteye** örnektir. Ancak ANCA pozitif vaskülitler tip 2'dir!!!!

Nazal polip çevresinde eozinofiller alerjik rinitin bir bulgusudur. Yani **tip 1 hipersensitivite** örneğidir.

16. Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonu ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur? (Nisan 2015 Orijinal)

A) Bronşiyal astım patogenezinde yer alır
B) Otoimmün hemolitik aneminin gelişim mekanizmasıdır
C) Aktive T lenfositler önemli rol oynar
D) IgE aracılığıyla gelişir
E) İmmün kompleks vaskülitlerini oluşturur

Doğru cevap: C

Doğrudan mekanizma yoluyla yaılabilecek bir soru örneği. şıklarda hep anahtar kelimeler bulunmakta.

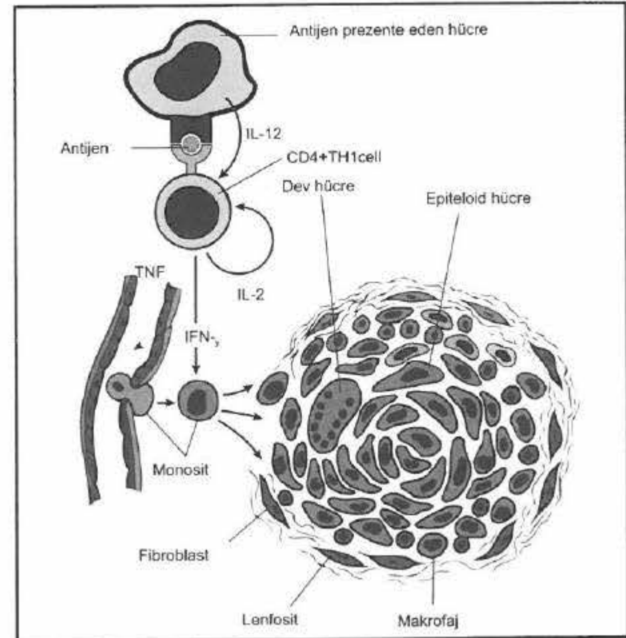
IgE aracılığı ile meydana gelen **bronşiyal astım** tip I hipersensitiviteye örnektir. **Otoimmün hemolitik anemi, Coombs antikorları ve pemfigus vulgaris** tip II hipersensitivite yolu ile meydana gelir.

İmmün kompleks vaskülitleri tip III HS örneğidir.

Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonu duyarlı hale gelen T lenfositleri aracılığı ile meydana gelir.

CD4 hücrelerinin (Th1) rol aldığı, **gecikmiş hipersensitivite** reaksiyonunda Th1 hücreleri tarafından uyarılan makrofajların dokuda **granülom** oluşturması ile karakterizedir.

CD8 hücrelerinin rol aldığı **hücre aracılı hipersensitivite-sitotoksisite** reaksiyonu, viral enfeksiyonlar, tümör hücresine saldırı ve graft rejeksiyonu sırasında görülen, class I MHC moleküllerine bağlanılarak ortaya çıkan doku hasarıdır.



Tip IV Hipersensitivite Reaksiyonlarında Granülom Oluşumuna Yol Açan Olayların Şematik Gösterimi. T-hücreden gelişen sitokinlerin rolüne dikkat ediniz

Granülamatöz İnflamasyon Etkenler

Bakteriyel	Mantara bağlı	İnorganik metaller ve tuzlar
Tüberküloz Lepra Sifilitik gom Kedi tırmığı hastalığı	Histoplasma capsulatum Blastomikoz Crypotcoccus neoformans Coccidioides immitis	Berilyozis **Yabancı cisim** Sütur, meme protezleri, vasküler graft
Parazitik	**Diğer**	**Bilinmeyen etken**
Şistozomiyazis	Crohn hastalığı	Sarkoidoz

Önemli Tip 4 (hücre aracılığı ile) Hipersensitivite

Hastalık	Patojen T Hücrelerin Spesifitesi	Klinikopatolojik Belirtiler
Tip 1 diabetes mellitus	Pankreas adacık B hücreleri antijenleri (insülin, glutamik asid dekarboksilaz, diğer)	İnsulitis (adacıklarda kronik iltihap), B hücrelerin tahribi, diyabet
Multipl skleroz	MSS miyelinindeki protein antijenler (miyelin bazik protein, proteolipid protein)	MSS'de perivaskuler iltihaplı demiyelinizasyon, paralizi, oküler lezyonlar
Romatoid artrit	Eklem sinovyasında bilinmeyen antijen (tip II kollajen?), antikorların rolü?	İltihaplı kronik artrit, eklem kıkırdak ve kemiğinde tahribat
Periferik nöropati, Guillain-Barré sendromu?	Periferik sinir miyelini protein antijenleri	Nörit, paralizi
İltihabı bağırsak hastalığı (Crohn hastalığı)	Bilinmeyen antijen, intestinal mikroplardan gelişmiş olabilir	İleum ve kolonun sıklıkla granülomalarla kronik iltihabı, fibrozis, daralma
Kontakt dermatitis	Çevresel antijen, zehirli sarmaşık gibi (pentadesilkatekol)	Dermatit, kaşınma, genellikle kısa süreli, kalıcı maruz kalmayla kronik olabilir
Psöriazis	Bilinmiyor, ancak TH17 rol oynuyor	Epidermal nekroz, dermal inflamasyon, deride kızarıklık ve büller

MSS, merkezi sinir sistemi.

17. Aşağıdakilerden hangisi primer hücresel sensitivite reaksiyonuna örnektir? (Eylül 2000)

A) Gecikmiş tip hipersensitivite
B) Antikor bağlı hücresel toksisite
C) Kompleman aktivasyonu
D) İmmün kompleks hastalığı
E) Anafilaksi

Doğru cevap: A

Diğerlerinde olduğu gibi terminoloji ve anahtar kelimelerin önemini sorgulayan bir soru.

Gecikmiş tip hipersensitivite, antijenik uyarı uzun süreli ise ve antijen yıkılamazsa ya da antijen kalıcı olursa gelişen bir reaksiyondur. Granülomatöz inflamasyon ya da T hücresine bağımlı sitotoksisite ile gerçekleşir.

Antikor bağımlı hücresel sitotoksisite, tip II HS reaksiyonunun bir özelliğidir.

İmmün kompleks birikimi, tip III hipersensitivitenin bir özelliğidir.

Anaflaksi, tip I HS reaksiyonunda görülen, IgE ve mast hücrelerini içeren bir inflamasyon tipidir.

18. Granülomatöz iltihap tanısının kesinleşmesi için granülomun yapısında <u>mutlaka</u> bulunması gereken karakteristik hücre aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2002)

A) Lenfosit
B) Langhans tipi dev hücre
C) Epiteloid hücre
D) Fibroblast
E) Plazma hücresi

Doğru cevap: C

Granülom oluşumunun mekanizması, granülom yapan-yapmayan hastalıklar, granülomda bulunan özel hücre tipleri ile tanısı konulabilen etkenler vs. gibi son derece zengin bir soru havuzudur.

Granülomatöz iltihap, kronik iltihabın ayrı bir paternidir. Bazı persistan ve parçalanmayan antijenlerle 2-3 haftayı geçen bir temasta, başlangıçtaki mononükleer infiltrasyon, yerini makrofajlara bırakır. **Granülom,** büyümüş, skuamöz epitel hücresine benzer bir görünümde yanyana dizilmiş (bu nedenle **epiteloid** adı verilen) **aktive makrofaj**ların kümelenmesi ile karakterizedir. Diğer hücreler ve dev hücrelerin mutlaka bulunması gerekmez.

Lenfosit kronik iltibapta, Langans tipi dev hücre tüberküloz, sarkoidoz ya da lepra granülomlarında, fibroblast bağ dokusunda ve antikor sentezleyen plazma hücresi plazmada bulunur.

19. Granülomları oluşturan temel hücre aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 99)

A) Bazofil
B) Lenfosit
C) Plazma hücresi
D) Epiteloid hücre
E) Eozinofil

Doğru cevap: D

16-18. sorunun açıklamasına bakınız.

20. Mycobacterium tuberculosis'e ikincil gelişen granülomatöz iltihap odağında aşağıdaki histopatolojik değişikliklerden hangisinin görülmesi karakteristik <u>değildir</u>? (Eylül 2011)

A) Plazma hücrelerinin infiltrasyonu
B) Multinükleer histiyositik dev hücreleri
C) Lenfositlerden zengin inflamasyon
D) Fibrozis
E) Nekroz

Doğru cevap: A

Soru tüberküloz (TBC) granülom içeriğini sorgulamaktadır.

Granülom tip 4 hipersensitivite örneğidir. Aslında granülom bir mikroorganizma yok edilemezse ortaya çıkar. Bu yüzden dirençli mikroorganizmalar ve yabancı cisimler granülom oluşturabilir.

Granülomun tipik hücresi büyümüş makrofajlardır. Bu hücrelere **dev hücre** veya **epiteloid hücre** de denir. Çevrelerinde lenfosit toplulukları genellikle bulunur. TBC nin klasik bulgusu ise **kazeifikasyon nekrozu**dur. Ayrıca bu granülomda fibroblastlar, Langhans tip dev hücreler ve fibrozis görülebilir.

Granülomlarda **nötrofil** görülmesi **kedi tırmığı hastalığı** için, **plazma hücresi** görülmesi **sifiliz** için tipiktir.

21. Otuz iki yaşındaki erkek hasta, 3 aydır devam eden öksürük ve ateş şikâyetleriyle başvuruyor. Hastanın akciğer grafisinde nodüler lezyon görülüyor. Balgam kültüründe asidorezistan basil saptanıyor.

Bu hastadaki karakteristik akciğer lezyonlarını oluşturan en olası hücre tipi aşağıdakilerden hangisidir? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Eozinofil lökosit
B) Plazma hücresi
C) Mast hücresi
D) Polimorfonükleer lökosit
E) Makrofaj

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Tüberküloz granülomunda aşağıdakilerden hangisinin görülmesi beklenmez? (Ağustos 2017 BENZERİ)

A) Makrofaj
B) T lenfosit
C) Kazeifikasyon nekrozu
D) Fibroblast
E) Eozinofil

Doğru cevap: E

Granülomun asıl hücresinin makrofaj olduğu, en dışında ise fibroblastların olduğu unutulmamalıdır.

Granülomlar esas olarak ortada **büyümüş makrofaj** (epiteloid hücre), çevresinde T lenfositler ve çevresinde fibroblastlardan oluşur. **Makrofajlar granülomun olmazsa olmaz hücreleridir.**

Eğer bir granülomda **kazeifikasyon nekrozu** varsa TBC, **plazma hücresi** varsa sifiliz ve **nötrofil** varsa kedi tırmığı hastalığı düşünülmelidir.

Tüberküloz, **granülomatöz** iltihabi olay oluşturur. Burada epiteloid histiositlere transforme olan makrofajlar, lenfositler ve **Langhans tipi dev hücreler** bulunur.

Granülom yapan hastalıklar genellikle **tip 4 hipersensitivite** örneğidir.

Granülomlarda **eozinofil ve mast görülmesi** beklenmez. Bu hücreler alerjik hastalıklarda görülürler.

Kedi tırmığı hariç granülom yapısında **nötrofil** görülmesi beklenmez.

Plazma hücrelerinden zengin granülom, tüberkülozda değil, sifilizde görülür.

22. Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonunda, dokularda granülomların oluşmasında ve kazeifikasyon nekrozu gelişiminde rol oynayan en olası mekanizma aşağıdakilerden hangisidir? (Şubat 2018 Orijinal)

A) IL-1 supresyonu
B) T_H1 hücre yanıtı
C) CD8+ T hücre yanıtı
D) IgG4 aracılı yanıt
E) IL-10 artışı

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Granülom oluşması
II. Makrofaj uyarılması
III. Ig E sentez artışı

T_H1 hücrelerden gama interferon salınımı yukarıdakilerden hangisi/hangilerine neden olabilir? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) I B) I-II C) III D) I-III E) II-III

Doğru cevap: B

Granülom oluşmasını hücresel düzeyde sorgulayan bir soru.

- Makrofajlar hücre içi bakteri ile karşılaştıklarında antijeni IL-12 salgılayarak TH1 hücrelerine sunarlar. Bu hücreler IL-2 sentezleyerek kendi sayılarını çoğaltırken, gama IFN salgılayarak makrofajların uyarılmasını ve dev hücre oluşturmasına katkıda bulunurlar. Dolayısı ile TH1 hücreler granülom oluşmasına ve hücre içi bakterilerin öldürülmesine katkıda bulunurlar.
- **IgE sentezi** T_H2 hücrelerin IL-4 salgılanması sonucu ortaya çıkar.
- Makrofajlar inflamasyonu başlatacakları zaman ilk TNF, sonra **IL-1** sentezlerler.
- **CD 8+ hücre yanıtı:** Özellikle virüsle enfekte hücrelere harşı verilir. Bu hücreler perforin sentezleyerek mikroorganizmanın zarını deler, granzim enzimi ile o hücrenin apoptozisine neden olur.
- Makrofajlar inflamasyonu durduracakları zaman **IL-10** sentezleyerek anti-inflamatuar yanıta neden olurlar.
- **IgG4 yanıtı:** Plazma hücrelerinden IgG4 sentezi ile karakterizedir. Mikulicz sendromu, otoimmün pankreatit, riedel tiroiditi ve retroperitoneal fibrozisin oluşmasına neden olur.

23. Dokuda tüberküloz basili ile meydana gelen gronülomda aşağıdaki hücrelerden hangisi bulunmaz? (Nisan 88)

A) Makrofaj
B) Epiteloid hücreler
C) Langhans dev hücreleri
D) Lenfositler
E) Polimorf nüveli lökositler

Doğru cevap: E

Bir önceki soruda olduğu gibi etkene yönelik olarak tanıda kullanılan özel bulgu, hücre ya da cisimciklerin doğrudan soru çözdürdüğünü görüyoruz.

Tüberküloz kronik iltihaptır; **polimorf nüveli lökositler ise akut iltihabın** karakteristik hücresidir.

Nötrofiller granülomlardan sadece kedi tırmığı granülomlarında görülür!

21. sorunun açıklamasına bakınız.

24. Merkezinde nötrofil ve granüler materyalden zengin granülomlar aşağıdaki hastalıklardan hangisinin karakteristik özelliğidir? (Nisan 2010)

A) Tüberküloz
B) Sarkoidoz
C) Lepramatöz lepra
D) Sifiliz
E) Kedi tırmığı hastalığı

Doğru cevap: E

Her ne kadar granülom oluşumu dirençli antijenlere verilen ortak bir inflamatuvar yanıt olsa da mikroskopta görülen spesifik bulgular etkenin tanısını koyduracak kadar değerlidir.

Kedi tırmığı hastalığı, Bartonella henselae'nin neden olduu, lenf nodunda sınırlı bir lenfadenittir. Hastalar sıklıkla 18 yaşın altındadır. Sıklıkla **aksilla** ve **boyun lenf nodları** etkilenir. Kedi tırmalamasından sonraki iki hafta içinde lenf nodu şişer. **Lenf nodunda ortalarında nekroz** ve **nötrofil birikimi** bulunan sarkoid benzeri **granülomların** izlenmesi tipiktir.

Tüberküloz, sarkoidoz, sifiliz ve lepramatöz leprada epiteloid histiyositlerin oluşturduğu granülomatöz yanıt mevcuttur.

*****Granülomlarda plazma hücre bulunması sifilizi, nötrofil bulunması kedi tırmığı hastalığını düşündürür.**

25. Aşağıdakilerden hangisinde granülomatöz inflamasyon görülmez? (Nisan 2005)

A) Bruselloz
B) Lepra
C) Kedi tırmığı hastalığı
D) Sarkoidozis
E) Difteri

Doğru cevap: E

TUS'un en çok kemikleşmik konu başlıklarından birisi olan granülomatöz inflamasyon yapan hastalıklar her sınavda sorulur. Bazen olmayanı bilmek soru çözdürür.

Granülomatöz inflamasyon özelleşmiş bir iltihap biçimidir. **Epiteloid** hücre toplulukları, **fibroblast**lar ve bazı hastalıklarda **dev hücre**ler içeren **CD4 T lenfosit**leriyle sarılı granülomlarla karakterli hastalıklardır. Çok çeşitli etkenlere karşı; bakteriyel ajanlar, parazitler, mantarlar, yabancı cisimler, inorganik metallere karşı cevap olarak gelişebilir. İlk 4 şıkta belirtilen hastalıkların hepsi granülomatöz özellikte iken; **difteri** ise **pseudomembran**larla karakterli akut inflamasyon oluşturan bir hastalıktır. **Aynı şekilde tifo, stafilokok ve ülseratif kolit gibi sık sorulan hastalıklarda da granuloma oluşumu beklenmez.**

Granülamatöz İnflamasyon Etkenler

Bakteriyel	Mantara bağlı	İnorganik metaller ve tuzlar
Tüberküloz Lepra Sifilitik gom Kedi tırmığı hastalığı	Histoplasma capsulatum Blastomikoz Crypotcoccus neoformans Coccidioides immitis	Berilyozis **Yabancı cisim** Sütur, meme protezleri, vasküler graft
Parazitik	**Diğer**	**Bilinmeyen etken**
Şistozomiyazis	Crohn hastalığı	Sarkoidoz

- Granülomatöz iltihabın en belirgin histopatolojik bulgusu, değişmez temel hücresi **epiteloid histiyosittir (epiteloid makrofaj)**. Ayrıca granülomda bazen 40-50 adet çekirdeği olabilen dev hücreler görülür. Bu dev hücrelerin çekirdekleri hücrenin sitoplazmasının periferinde dizilirse **"Langhans tip"** orta kısımlarında bulunursa **yabancı cisim tipi dev hücre** adı verilir.
- Langhans tipi dev hücreler: **Tüberküloz, lepra, sarkidoz** ve berilyozis'te görülür. Ayrıca granülomatöz iltihap örneklerinde bazı ayırt edici bulgular görülebilir: • Tüberküloz -> Kazeifikasyon nekrozu
- Sifiliz -> **Plazma hücrelerinden zengin gom** formasyonu
- Kedi tırmığı hastalığı -> Stellat abse, **nötrofil**
- Sarkoidoz -> **Asteroid cisimcikler, Schaumann body**, non kazeifiye granülamlar
- Bir de çok çekirdekli hücreler birer APC (antijen sunan hücre) değildir. Yani antijen sunmazlar. Dikkat!
- Granülom formasyonu oluşumunda **IFN-γ, IL-12,** IL-2, TNF gibi sitokinler önemli rol oynarlar.

26. Granülomatöz lezyon yapmayan hastalık aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 90)

A) Crohn hastalığı
B) Ülseratif kolit
C) Sarkoidoz
D) Histoplazma
E) Tüberküloz

Doğru cevap: B

Ülseratif kolit **granülomatöz iltihap** oluşturmaz.

25. sorunun açıklamasına bakınız.

İmmün Sistem Hastalıkları ve Patolojisi

- Ülseratif kolit nongranülomatöz, kolona sınırlı bir hastalıktır.
- Crohn, granülomatöz, özefagustan anüse kadar herhangi bir yerde olabilen bir hastalıktır.

27. Aşağıdaki enfeksiyonlardan hangisi granülomatöz inflamasyon oluşturmaz? (Eylül 96)

A) Sarkoidoz
B) Lepra
C) Sifiliz
D) Schistozomiazis
E) Difteri

Doğru cevap: E

25. sorunun açıklamasına bakınız.

Stafilokok, difteri ve tifo enfeksiyonlarında granülom görülmez.

28. Aşağıdakilerden hangisi dokularda granülomatöz tipte iltihaba yol açmaz? (Eylül 97)

A) Lepra
B) Tüberküloz
C) Sarkoidoz
D) Berilyozis
E) Stafilokok enfeksiyonu

Doğru cevap: E

25. sorunun açıklamasına bakınız.

29. Aşağıdaki hastalıklardan hangisinin patogenezinde Tip IV hipersensitivite reaksiyonu rol oynar? (Mayıs 2011)

A) Otoimmün hemolitik anemi
B) Sistemik lupus eritematozus
C) Diabetes mellitus tip 1
D) Astım
E) Pernisiyöz anemi

Doğru cevap: C

TUS'un en sık sorularından biri, hipersensitivite (HS) reaksiyonlarının örnekleridir. Tip 1 HS için allerji, Tip II HS için otoimmünite, Tip III HS için immune kompleks birikimi, Tip IV HS için kronik inflamasyonlar kısa yoldan soru çözdürür.

Soruda **hücre aracılı** hipersensitivite reaksiyonu sorulmuştur. Yani **tip 4 HS** sorgulanmaktadır. Tip 4 HS reaksiyonuna CD 8 hücrelerin yaptığı hastalıklar (hücre aracılı) ve granülomatöz hastalıklar girmektedir.

Otoimmün hemolitik anemi tip 2 HS'ye örnektir.

SLE tip 3, kemik iliği tutulumu ise tip 2 HS örneğidir.

Astım tip 1 HS örneğidir.

Pernisiyöz anemi tip 2 HS örneğidir.

Önemli Tip 4 (hücre aracılığı ile) Hipersensitivite

Hastalık	Patojen T Hücrelerin Spesifitesi	Klinikopatolojik Belirtiler
Tip 1 diabetes mellitus	Pankreas adacık B hücreleri antijenleri (insülin, glutamik asid dekarboksilaz, diğer)	İnsulitis (adacıklarda kronik iltihap), B hücrelerin tahribi, diyabet
Multipl skleroz	MSS miyelinindeki protein antijenler (miyelin bazik protein, proteolipid protein)	MSS'de perivaskuler iltihaplı demiyelinizasyon, paralizi, oküler lezyonlar
Romatoid artrit	Eklem sinovyasında bilinmeyen antijen (tip II kollajen?), antikorların rolü?	İltihaplı kronik artrit, eklem kıkırdak ve kemiğinde tahribat
Periferik nöropati, Guillain-Barré sendromu?	Periferik sinir miyelini protein antijenleri	Nörit, paralizi
İltihabı bağırsak hastalığı (Crohn hastalığı)	Bilinmeyen antijen, intestinal mikroplardan gelişmiş olabilir	İleum ve kolonun sıklıkla granülomalarla kronik iltihabı, fibrozis, daralma
Kontakt dermatitis	Çevresel antijen, zehirli sarmaşık gibi (pentadesilkatekol)	Dermatit, kaşınma, genellikle kısa süreli, kalıcı maruz kalmayla kronik olabilir
Psöriazis	Bilinmiyor, ancak TH17 rol oynuyor	Epidermal nekroz, dermal inflamasyon, deride kızarıklık ve büller

MSS, merkezi sinir sistemi.

30. Aşağıdaki hastalık-hipersensitivite reaksiyonu eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır? (Eylül 2016 Orijinal)

A) Tüberküloz – Hücre aracılı (Tip IV) hipersensitivite
B) Kontakt dermatit – Ani gelişen (Tip I) hipersensitivite
C) Sistemik lupus eritematozus – İmmün kompleks aracılı (Tip III) hipersensitivite
D) Serum hastalığı – İmmün kompleks aracılı (Tip III) hipersensitivite
E) Goodpasture sendromu – Antikor aracılı (Tip II) hipersensitivite

Doğru cevap: B

Hipersensitivite reaksiyonlarının örneklerini sorgulayan, daha önce de sorulmuş, kolay bir immün sistem patolojisi sorusudur. Hipersensitivite reaksiyonlarında oluş mekanizması ile birlikte hastalık örneklerine de hakim olmak gerekir. Burada kontakt dermatiti, tip I hipersensitivite örneği ürtiker (ikisi de sonuçta deri hastalığı) ile karıştırmamak lazım, bunun dışındaki seçenekler zaten açık.

Tip I aşırı duyarlılık: Anaflaktoid tip aşırı duyarlılık olarak da adlandırılır. Prototipi bronşiyal astımdır. Sistemik anafilaksiye tipik örnek penisilin anafilaksisidir.

Lokal anafilaksi (atopik allerjenler):
- Ürtiker (soğuk ürtikeri, kolinerjik ürtiker)
- Anjiyonörotik ödem
- Saman nezlesi
- Ekzema
- Nazal polipler
- Gıda allerjileri
- Böcek ısırması
- Allerjik (ekstrensek) bronşiyal astım

Tip II aşırı duyarlılık: Sitotoksik tip aşırı duyarlılık olarak da adlandırılır. Hücre yüzeyi veya diğer doku komponentlerine adsorbe edilen, intrensek veya ekstrensek antijenlere karşı antikor gelişimidir.

Tip III aşırı duyarlılık: İmmün kompleks hastalıkları bu gruptadır. Dolaşımda antijen-antikor komplekslerinin bulunuşu ve bu komplekslerin çöktüğü (depolandığı) alanlarda, kompleman sisteminin aktivasyonu sonucu, doku hasarının oluşumu ile karakterizedir. **Örnekleri: Akut poststreptokoksik glomerülonefrit, SLE, Yersinia enterokolitika artriti, Hepatit B ile oluşan PAN, serum hastalığı, Arthus reaksiyonu** (derideki lokalize Tip III hipersensitivite reaksiyonudur).

Tip IV aşırı duyarlılık: Spesifik olarak duyarlılaşmış T lenfositlerce gelişir. 2 şekilde oluşur: CD4 hücre reaksiyonları (Gecikmiş tip hipersensitivite) ve CD 8 hücre reaksiyonları (Hücre aracılığı ile sitotoksisite).

Kontakt dermatit Tip I değil, Tip IV hipersensitivite örneğidir.

31.

I. Tüberküloz
II. Berilyozis
III. Crohn hastalığı

Granülomatöz inflamasyon yukarıdakilerden hangisi ya da hangilerinin tipik patolojik bulgusudur? (Nisan 2013)

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız III
D) I, II ve III
E) II ve III

Doğru cevap: D

Granülom yapan hastalıklar sıklıkla soruluyor. Tip IV HS reaksiyonu çok önemli bir soru havuzudur.

Granülamatöz İnflamasyon Etkenler

Bakteriyel	Mantara bağlı	İnorganik metaller ve tuzlar
Tüberküloz Lepra Sifilitik gom Kedi tırmığı hastalığı	Histoplasma capsulatum Blastomikoz Crypotcoccus neoformans Coccidioides immitis	Berilyozis **Yabancı cisim** Sütur, meme protezleri, vasküler graft
Parazitik	**Diğer**	**Bilinmeyen etken**
Şistozomiyazis	Crohn hastalığı	Sarkoidoz

Hipersensitivite Reaksiyonları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Antikor aracılı selüler disfonksiyon örneği olan tip II hipersensivite reaksiyonları nelerdir...** Miyastenia gravis ve Graves hastalıkları
2. **Granülomatöz iltihap gelişiminde hangi medyatör en etkilidir...** İnterferon gama
3. **Yabancı cisim reaksiyonu ve sarkoidozun ortak bulgusu nedir...** Granüloma neden olmaları
4. **Granülom nelerden oluşur...** büyümüş makrofajlar, çevresinde lenfosit ve en dışta fibroblast

DOKU RED REAKSİYONLARI

1. **Graft versus host reaksiyonunun görülmesi en olası organ nakli aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2000)

A) Otolog kemik iliği
B) Otolog kök hücre
C) Allogenik karaciğer nakli
D) Allogenik böbrek nakli
E) Allogenik kemik iliği nakli

Doğru cevap: E

Organ naklindeki gelişmelere bağlı olarak bu alanda daha sık soru sorulması süpriz olmamalıdır.

Graft versus host hastalığı (GVHH), donör lenfositlerinin hastaya ait hücrelerin histokompatibilite antijenlerini tanıyarak, reaksiyon vermesiyle ortaya çıkan ve bazen öldürücü olabilen klinik tablonun adıdır. Bir anlamda donör kemik iliğinin hastayı reddetmesi reaksiyonudur. Donör ve hasta arasındaki HLA antijen sayısındaki farklılık arttıkça, GVHH gelişme ihtimali artar.

GVHH'den başlıca sorumlu hücre T lenfositlerdir.

İki tipi vardır. İlk 100 günde ishal ve döküntüler ile karakterize tipine **akut GVHH** denir. Genellikle 100 günden sonra ortaya çıkan ve skleroderma benzeri klinik ile karakterize tabloya **kronik GVHH** denir.

Kemik iliği transplantasyon (KİT) tipleri:

1. **Singenik KİT:** Tek yumurta ikizleri arasında yapılan KİT'tir. Alıcı ve verici arasında tüm genetik özellikler ve HLA antijenleri aynıdır.
2. **Allogenik KİT:** Aynı tür içinde, ancak alıcı ile verici arasında genetik ilişki olmadan yapılan KİT'tir. Kardeşler ve ebeveyn çocukları arasında yapılan KİT bu grupta yer alır.
3. **Otolog KİT:** Kişinin kendi kemik iliğinin alınarak saklanması ve yüksek doz kemoterapiden sonra yine kendisine verilmesidir. Solid tümörlerde ve kemik iliği kaynaklı tümörlerde uygulanır.

Şıklar arasında en sık reaksiyon allograft kemik iliği naklinde görülmektedir.

2. Oniki yıldır kronik böbrek yetmezliği tanısıyla hemodiyaliz yapılan bir hastaya kadavradan böbrek nakli yapılıyor. Nakil sırasında vasküler anastomozu takiben greftin; siyanotik, benekli hâl aldığı ve kıvamının yumuşadığı gözleniyor. Nakledilen böbrek çıkarılıyor ve yapılan histopatolojik incelemede arter ve arteriyol duvarlarında vaskülit görülüyor.

Bu durumun en olası nedeni aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2015 Orijinal)

A) Primer hastalık nüksü
B) Selüler akut rejeksiyon
C) Humoral akut rejeksiyon
D) Hiperakut rejeksiyon
E) Kronik rejeksiyon

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Böbrek transplantasyonu sonrası dakikalar içinde başlayan, nekrotizan vaskülit ile karakterize bir humoral red örneği olan ve geliştikten sonra tedavi şansı olmayan reaksiyon aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2015 BENZERİ)

A) Primer hastalık nüksü
B) Selüler akut rejeksiyon
C) Humoral akut rejeksiyon
D) Hiperakut rejeksiyon
E) Kronik rejeksiyon

Doğru cevap: D

Böbrek transplantasyonu sonrası gelişen red reaksiyonları (host versus graft) TUS için nadir sorulan sorulardandır.

Soruda verilen transplant yapıldıktan hemen sonra reaksiyonun başlaması aslında **hiperakut red** için en önemli ipucudur. Arteriyol duvarında vaskülit görülmesi tipik bir hümoral red bulgusudur ve bu kadar hızlı başlayabilen tek **hümoral red** hiperakut red reaksiyonudur.

Hiperakut rejeksiyon, önceden graftın antijenlerine karşı duyarlılanmış bireylerde görülen nakledilen dokunun anastomozunun açılması ile dakikalar saatler içerisinde meydana gelen doku red reaksiyonudur. Kanda dolaşan antikorlar derhal yabancı dokunun endotel hücrelerine saldırır. Graftta endotel hasarı, trombüs, iskemi ve infarkt görülür. Sorudaki önemli ipuçlarından birisi de red reaksiyonunun ameliyat esnasında görüldüğünün belirtilmesidir.

Kronik rejeksiyon, nakilden aylar-yıllar sonra görülebilen progresif organ disfonksiyonu ile karakterize bir tablodur. Hümoral ve hücresel red reaksiyonları bir arada görülür. İntimal, intertisyel fibrozis ve parankim kaybı görülür.

Selüler akut rejeksiyon, sıklıkla transplantasyondan birkaç ay sonra görülür ve tipik olarak böbrek yetmezliği bulguları ile karakterizedir. Histolojik inceleme de interstisyel bölgede yaygın olarak CD4 ve CD8 T lenfositi inflitrasyonu, ödem ve orta şiddetli interstisyel kanama ile karakterizedir.

Hümoral akut rejeksiyon (rejeksiyon vaskülit), klasik olarak antidonör antikorları ile karakterizedir. Histolojide endotel hücre nekrozu ile birlikte nekrotizan vaskülit, nötrofil infiltrasyonu, antikor, kompleman, fibrin depozisyonu ve tromboz ile karakterizedir. Bu lezyonlar renal parankimin iskemik nekrozu ile ilişkilidir.

"I Hiperakut red, Akut hücresel red, Akut humoral red, Kronik red" başlıklı tabloya bakınız.

3. **Böbrek transplantasyonu sonrası, allogreftte aşağıdakilerden hangisinin birikiminin gösterilmesi humoral red için en önemli belirteçtir?** (Eylül 2014 Orijinal)

A) C3a
B) C3b
C) C1q
D) C5a
E) C4d

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisi kompleman sisteminin klasik yolunun C1 basamağından sonra görülebilen bir yıkım ürünüdür? (Eylül 2014 BENZERİ)

A) C1
B) C2
C) C3b
D) C4b
E) C4d

Doğru cevap: E

Oldukça detaylı ve zor bir soru.

- **C4d:** Antikor bağımlı klasik yol kompleman ürünlerinin yıkım ürünüdür. Bu yüzden allogreftte C4d birikimi humoral red için en önemli belirteçtir.
- **C4b:** Aktive metaboliti ile klasik yolun C3 konvertaz enziminin yapısında bulunur.
- **C3b:** Klasik ve alternatif kompleman yolunun birleşim yeridir. Aynı zamanda opsonin olarak görev alır.
- **C3a ve C5a:** Anaflatoksin olarak bilinir ve histamin salınımına neden olur. Aynı zamanda C5a kemotaktik özellik taşır.

İmmün Sistem Hastalıkları ve Patolojisi

	Hiperakut red	Akut hücresel red	Akut humoral red	Kronik red
Başlama zamanı	Dakika-saat	5 gün - 3 ay	2-4 ay	3 ayın üstü
Medyatör	Humoral	Hücresel	Humoral	Humoral + Hücresel
Histoloji	İnfarkt Nekrotizan vaskülit	Tübülit Endotelit	Nekrotizan vaskülit	Obliteratif kronik Endovaskülit İnterstisyel fibrozis
Aşırıduyarlılık	Tip 2	Tip 4	Tip 2	Tip 4 + Tip 2
Klinik	• Önlenebilir • Tedavi edilemez	• Önlenemez • Tedavi edilebilir	• Önlenemez • Tedavi edilemez	• Önlenemez • Tedavi edilemez
Tedavi	Nefrektomi	İV yüksek doz steroid İmmünsüpresif	Net tedavi yok, nefrektomi	Net tedavi yok, aspirin, immünsüpresif

- Transplante edilen böbrekte nekrotizan vaskülit saptanması, humoral redde karşılık gelir (tip 2 aşırı duyarlılık) ve tedavi şansı yoktur.
- Transplante edilen böbrekte tubülit ve endotelit tarzı tek tek hücre ölümü saptanır ise bu hücresel redde karşılık gelir (tip 4 aşırı duyarlılık) ve immünsüpresif tedaviye cevap verirlr.

İmmün Sistem Hastalıkları ve Patolojisi

- **C1q:** Ana görevi dolaşımdaki immün kompleksleri toplamaktır.
- **C5-9:** Membran atak kompleksidir.

OTOİMMÜN HASTALIKLAR

1. Sistemik lupus eritematozusta hastalığın tanısında yardımcı olan otoantikorlar aşağıdakilerden hangisine karşı gelişmiştir? (Eylül 92)

A) Mitokondri
B) Tiroglobulin
C) Düz kas
D) DNA
E) Ribozom

Doğru cevap: D

Otoimmün hastalıklar, patogenez, mekanizma, morfoloji ve bulgu açısından her TUS'ta soru sorulan çok önemli bir konudur. SLE içlerinde en çok sorulan başlıktır.

DNA'ya karşı gelişen otoantikorlar SLE'de önemli rol oynar. **Anti çift sarmal ds DNA** ve **Sm antijeni SLE için diagnostiktir.**

Mitokondyiye karşı antikorlar **primer biliyer sirozda**, tiroglobüline karşı antikorlar **Hashimoto tiroiditinde**, düz kaslara karşı antikorlar **sklerodermada** görülür.

"Sistemik Otoimmün Hastalıklarda Otoantikorlar" başlıklı tabloya bakınız.

2. Sistemik lupus eritematozusta aşağıdakilerden hangisi görülmez? (Eylül 89)

A) Artralji
B) Kelebek tarzı eritem
C) ANA düşüklüğü
D) Fotosensitivite
E) Anemi

Doğru cevap: C

SLE'nin morfolojisi ile ilgili, çok alışkın olduğumuz bir soru tipi.

SLE'de artralji, kelebek tarzı eritem, fotosensitivite, plevral ve peritoneal efüzyon, perikardit, hemolitik anemi, psikoz ve **VDRL' ye karşı yalancı pozitiflik** vardır. **ANA** düzeyi yüksektir.

SLE'de tanı kriterleri:

- Malar rush
- Diskoid rush
- Fotosensitivite
- Oral ülser
- **Artrit:** Non eroziv
- Serozit
- Renal tutulum
- **Nörolojik tutulum:** Nöbetler, psikoz
- **Hematolojik tutulum:** Pansitopeni
- **İmmünolojik bulgular:** Anti Ds DNA, Anti Sm, Anti fosfolipid antikorlar
- ANA pozitifliği

** 4 veya daha fazla kriter varlığı SLE tanısını koydurur.

** SLE'de **en sık** tutulan sistem **hematolojik sistemdir.** Bu yüzden pansitopeni olur. En sık semptom ise **artrittir.** SLE'de ölüm nedeni **böbrek tutulumundan ve enfeksiyondan** dolayı gerçekleşir. Deride malar rush (kelebek tarzında eritem) görülür.

****ANA için immun floresans test,** SLE tespiti için oldukça sensitif fakat asla spesifik değildir. Oysa **çift sarmal DNA ve Smith (SM) denilen antijene karşı antikorlar,** SLE için diagnostiktir.

** SLE gözde en sık punktat epitelyal keratopati yapar. Fakat göz tutulumu sık değildir.

- SLE'de % 100 tutulumla en sık tutulan sistem **hematolojik sistemdir.**

1997 Sistemik lupus eritematozus revize kriterleri	
Kriterler	**Tanım**
1. Malar "rash"	Fikse eritem, yassı veya kabarık, malar çıkıntı üzerinde, nazolabial büklüme doğru uzanır.
2. Discoid "rash"	Çevresinde keratotik soyulma ve kıl foliküllerinin tutulması ile giden kabarık eritematöz yama tarzı lezyonlardır.
3. Fotosensitivite	Hastanın anlattığı hikayesi veya doktorun fizik muayenesi ile anlaşılan ciltte güneş ışınına karşı oluşan reaksiyon.
4. Oral ülserler	Doktor tarafından farkedilen oral veya nazofarengeal ağrısız ülserlerdir.
5. Artrit	2 veya daha çok küçük eklemleri tutan; sertlik, şişme ve efüzyon ile karakterize non - erozif artrit.
6. Serözit	Plörit - plöritik ağrı ve ya fizik muayenede plevra sürtünme sesinin duyulması. Pedikardit - EKG değişiklikleri veya sürtünme sesi duyulması.
7. Renal bozukluk	Persistan proteinüri >0,9 mgldl veya >3+ hücresel oluşumlar: Eritrositler, hemoglobin, tübül hücreleri
8. Nörolojik bozukluk	Bilinç bozukluğu (bu tabloya yol açabilecek ilaç ve ya metabolik durumlar, üremi, ketoasidoz, elektrolit imbalansı ekarte edilmeli) veya Psikoz (bu tabloya yol açabilecek ilaç veya metabolik durumlar, üremi, ketoasidoz, elektrolit imbalansı ekarte edilmeli).
9. Hematolojik bozukluk	Hemolitik anemi+ retikülositoz veya lökopeni (<4,000) Lenfopeni(<1500 hücre/mm3) Trombositopeni (<100,000)
10.İmmünolojik bozukluk	Özgül (Native) DNA' ya karşı gelişmiş anti - DNA antikorları veya, Smith nükleer antijenine karşı gelişmiş Anti - Sm antikoru veya, Antifosfolipid antikor pozitifliği: 1. Anormal IgG ve IgM antikardiyolipin antikorları 2. Lupus antikoagülan test pozitifliği 3. Son 6 ay içinde yalancısifiliz testi pozitifliği saptanarak negatif Treponema pallidum immobilizasyon testi ve negatif Floresan treponemal antikor absorbsiyon testi.
11.Antinükleer antikor	İmmünfloresan veya "equivalent assay" yöntemiyle saptanan anormal antikor titresi. İlaç bağımlı lupus sendromunun ekarte edilmesi.

3. **Teleskobik idrar aşağıdaki hastalıklardan hangisine özgüdür?** (Nisan 90)

   A) Akut glomerülonefrit **B)** Akut piyelonefrit
   C) Poliarteritis nodosa **D)** Multipl miyelom
   E) Lupus nefriti

Doğru cevap: E

SLE'nin morfolojisinde organlarda meydana getirdiği bulgular spot soru olarak sorulur. Bundan sonraki sorularda aynı yöntemi görebilirsiniz.

SLE'de hematüri, lenfositüri, eritrosit silendirler ve epitel silendirleri **teleskobik idrar** denen durumu oluşturur.

Akut glomerülonefritte idrarda **eritrosit silendirleri,** akut piyelonefritte **lökosit silendirleri,** multipl miyelomda **amiloid hafif zincir proteinleri** görülür.

4. **Böbrekte Wireloop görünümü hangi hastalıkta görülür?** (Eylül 92)

   A) Dermatomiyozit **B)** Akut glomerülonefrit
   C) Piyelonefrit **D)** Sistemik lupus eritematozus
   E) Poliarteritis nodosa

Doğru cevap: D

SLE ile ilgili bir başka morfoloji sorusu.

SLE böbrekte immün komplekse bağlı glomerülonefrit oluşturur. Wireloop (tel yumak) görünümüne neden olur. Dalakta **onion skin "soğan zarı"** lezyonu yapar.

Yüzde kelebek tarzı rash, fotosensitivite, artrit, nörolojik bozukluklar, anemi ve trombositopeni yapar (Pansitopeni). **Anti çift sarmal DNA antikoru** ve **Anti Sm (Smith) antikoru SLE**'de diagnostiktir.

Akut glomerülonefritte idrarda **eritrosit silendirleri,** akut piyelonefritte **lökosit silendirleri görülür.**

5. **Dalak arterinde soğan zarı görünümü aşağıdakilerden hangisinde görülür?** (Eylül 93)

   A) PAN **B)** Polimiyozit
   C) SLE **D)** Romatoid artrit
   E) Wegener granülomatozisi

Doğru cevap: C

SLE ile ilgili bir başka morfoloji sorusu.

SLE, self tolerans mekanizmasındaki bozukluk ile oluşur. Böbrekte immün komplekse bağlı glomerülonefrit oluşturur. Wire-loop görünümüne neden olur. Dalakta onion skin **"soğan zarı"** lezyonu yapar. Sistemik lupus eritematozus % 80 genç bayanlarda görülür.

Poliarteritis nodoza, küçük ve orta boy arterleri tutan, **segmental fibrinoid nekroz**la karakterize immün kompleks vaskülitidir. Diğer konnektif doku hastalıklarının aksine erkekte daha sık görülür.

Polimiyozit, Anti Jo-1 antikorları ile karakterize, deri ve çizgili kas tutulması ile giden, sıklıkla iç organ kanserlerine eşlik eden bir tablo oluşturur.

Sistemik Otoimmün Hastalıklarda Otoantikorlar

Hastalık	Otoantikor	Pozitiflik oranı (%)	Önemli Özellik
Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)	Çift sarmal antikor	40-60	Nefrit, SLE için spesifik
	U1-RNP	30-40	
	Smith (Sm) antijeni	20-30	SLE için spesifik
	Ro (SS-A)/La (SS-B) nükleoproteinleri	30-50	Konjenital kalp bloğu, neonatal lupus
	Fosfolipid-protein kompleks- (anti-PL)	30-40	Anti-fosfolipid sendromu (%10 SLE hastasında)
	Multiple nükleer antijen (Jenerik ANA)	95-100	Spesifik değil, diğer otoimmün hastalıklarda da var
Sistemik Skleroz	DNA topoizomeraz 1	30-70	Diffüz deri ve akciğer hastalığı, sistemik skleroz için spesifik
	Sentromerik proteinler (CBPs) A,B,C	20-40	Sınırlı deri hastalığı, iskemik parmak kaybı, pulmoner hipertansiyon
	RNA polimeraz III	15-20	Akut başlangıç, skleroderma renal kriz, kanser
Sjögren Senromu	Ro/SS-A La/SS-B	70-95	
Otoimmün Miyozit	Histidil aminoaçil-tRNA sentetaz, Jo1	25	İnterstisyel akciğer hastalığı, artrit ve mekanik el ile, Reynaud fenomeni
	Mi-2 nukleer antijen	5-10	Dermatomiyozit, deri kızarıklığı, Gottron papülleri ve heliotrop rush ile
	MDA5 (Viral RNA için sitoplazmik reseptör)	20-35 (Japonlarda)	Vasküler deri lezyonları, interstisyel akciğer hastalığı
	TIF1γ nukleer protein	15-20	Dermatomiyozit, kanser
	P155/P140		Paraneoplastik ve juvenil dermatomiyozit ile ilişkili
Romatoid Artrit	CCP (cyclic citrullinated peptides)	60-80	Romatoid artrit için spesifik
	Romatoid faktör (Spesifik değil)	60-70	

Romatoid artrit, muştisistemik tutulumla gide, kanda RF (romatoid factor) pozitifliği ile karakterize kronik otoimmün bir hastalıktır.

Wegener Granülomatozisi, c-ANCA +, orta yaş erkeklerde görülen, küçük damar tutulumu ile karakterize bir vaskülit tipidir.

6. **Libmann-Sachs endokarditi aşağıdaki hastalıkların hangisinde görülür?** (Eylül 99)

   A) Romatizmal ateş **B)** Multipl myeloma
   C) SLE **D)** Amiloidozis
   E) Kronik böbrek yetmezliği

Doğru cevap: C

SLE ile ilgili bir başka morfoloji sorusu.

Libman-Sachs endokarditi, SLE'de kalpte görülen nonbakteriyel verrüköz endokardittir. Kapakların her iki yüzünde 1-3 mm siğil tarzı multipl irregüler birikintilerdir.

SLE multisistemik yaygın immün kompleks aracılığıyla gelişen inflamatuvar bir hastalıktır. **En sık hematolojik sistem tutulumu görülür. Deformite bırakmayan artrit** en sık bulgusudur. Çoğunlukla proksimal interfalangeal eklem, diz, el bileği, metakarpofalangeal eklem, dirsek ve ayak eklemleri tutulur.

7. **Hangi organdaki SLE tutulumunun prognozu <u>en ölümcüldür</u>?** (Nisan 93)

   A) Böbrek **B)** Kalp
   C) Karaciğer **D)** Akciğer
   E) Hematolojik tutulum

Doğru cevap: A

SLE ile ilgili bir başka morfoloji sorusu.

SLE'de deri, eklemler, böbrek, seröz membranlar ve dalak tutulabilir. Bayanlarda daha sıktır. Işık mikroskobunda % 60-70 böbrek tutulumu varken ayrıntılı incelemelerde % 100 böbrek tutulur

En sık ölüm sebebi renal yetmezlik ve enfeksiyondur.

- SLE'de en sık kalp tutulumu perikardit şeklindedir. Kapaklardan en sık mitral kapağı tutar.

8. **Aşağıdaki belirti ve bulgulardan hangisi sistemik lupus eritematozusta <u>en az</u> görülür?** (Eylül 2008)

   A) Böbrek tutulumu
   B) Deri tutulumu
   C) Göz tutulumu
   D) Santral sinir sistemi tutulumu
   E) Hematolojik sistem tutulumu

Doğru cevap: C

Bu soruyu yapmak için SLE'nin tanı kriterlerini hatırlamak yeterlidir.,

** SLE'de en sık tutulan sistem hematolojik sistemdir. Bu yüzden pansitopeni olur. En sık semptom ise artrittir. SLE'de ölüm nedeni böbrek tutulumundan dolayı gerçekleşir. Deride malar rush (kelebek tarzında eritem) görülür.

** SLE gözde en sık punktat epitelyal keratopati yapar. Fakat göz tutulumu sık değildir

9. Keratokonjunktivitis sicca aşağıdakilerden hangisinde görülür? (Eylül 89)

A) Sjögren sendromu
B) Ankilozan spondilit
C) Poliarteritis nodoza
D) Sistemik lupus eritematozus
E) Temporal arterit

Doğru cevap: A

Sjögren sendromu, patogenez, mekanizma, morfoloji ve bulgu açısından her TUS'ta soru sorulan çok önemli bir konudur.

Sjögren sendromu, kuru göz (keratokonjunktivitis sicca), kuru ağız (kserostomi) ile karakterize olan bir hastalıktır. En sık sekonder form olarak (Romatoid artrite eşlik eden) görülür. SLE, sistemik skleroz, vaskülit veya tiroditlere eşlik edebilir. **Orta ileri yaşlarda kadınları** daha sık etkilerken **Anti SS-a (Ro) ve Anti SS-b (La)** antikorları ile karakterizedir. Bezde **periduktal lenfosit infiltrasyonu,** duktal hücre hiperplazisi ve **luminal obstrüksiyon** sonucunda **asiner atrofi** gelişir. Diğer otoimmün hastalıklara eşlik etme riski artmıştır.

Ankilozan spondilit, seronegatif artritler grubunda yer alan, HLA B27 pozitifliği, entesopati ve sakroiliak eklem tutulumu ile karakterize bir hastalıktır.

Poliarteritis nodoza, orta yaş hastalarda ve orta boy damarları etkileyen akut nekrotizan vaskülit sendromudur. En sık böbrek tutulumu ile karakterizedir.

Sistemik lupus eritematozus, nekrotizan vaskülit mekanizması ile multisistemik organ tutulumu, tip 2 hipersensitivite mekanizması ile de hematopoetik system tutulumu yapan, anti Ds DNA, anti Sm antikorları ile karakterize bir sendromdur.

Temporal arterit, yaşlılarda, büyük damar tutulumu ile giden kronik granülomatiz bir vaskülittir. Başlıca semptomları şiddetli baş ağrısı ve ani görme kaybıdır.

10. Göz ve ağız kuruluğu ile karakterize otoimmün hastalık aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 97)

A) Hashimoto tiroiditi
B) Raynaud hastalığı
C) Skleroderma
D) Sjögren sendromu
E) Sistemik lupus eritematozus

Doğru cevap: D

9. sorunun açıklamasına bakınız.

Hashimoto tiroiditi, orta yaş kadınlarda daha sık görülen kronik otoimmün bir hastalıktır. Tiroid bezinin lenfositlerle infiltre edilmesine bağlı olarak ağrısız şişmesi ile karakterizedir. Başlangıçta hipertiroidizm görülse de ilerleyen dönemde hipotiroidizm görülür.

Raynaud hastalığı, distal ekstremitelerdeki küçük çaplı kan damarlarında vazospazm ile karakterize bir durumdur.

Skleroderma, deri ve düz kaslarda ilerleyici fibrosis ile karakterize, anti Scl-70 antikorlarının görüldüğü bir hastalıktır.

Sistemik lupus eritematozus, nekrotizan vaskülit mekanizması ile multisistemik organ tutulumu, tip 2 hipersensitivite mekanizması ile de hematopoetik system tutulumu yapan, anti Ds DNA, anti Sm antikorları ile karakterize bir sendromdur.

11. Üç yıl önce sistemik lupus eritematozus tanısı almış olan 42 yaşında bir kadın hasta, ağız kuruluğu şikâyetiyle başvuruyor. Yapılan incelemelerde serumda romatoid faktör ile ribonükleoprotein SS-A(Ro)ya karşı antinkleer antikor varlığı saptanıyor Minör tükürük bezlerini içeren biyopsi materyalinde periduktal lenfositik infiltrasyon ve duktal epitelyal hiperplazi dikkati çekiyor.

Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2009)

A) Ehlers-Danlos sendromu
B) Sarkoidoz
C) Sjögren sendromu
D) Liken planus
E) Reiter sendromu

Doğru cevap: C

Daha önce de sorulmuş klasik bir Sjögren sendromu sorusu. Vaka takdimi şeklinde sorulmuş. Çok önemli ipuçları mevcut.

9. sorunun açıklamasına bakınız.

Ehlers- Danlos sendromu, kollajenin sentez ve yapısında doğumsal defekt ile karakterize, heterojen bir hastalık grubudur. Kollajenden zengin dokular; deri, ligamanlar ve eklemler sık etkilenir.

Sarkoidoz, idiyopatik granülomatöz (tip IV anaflaksi) bir hastalıktır. Bilateral hiler lenfadenopati ve/veya akciğer tutulumu en sık klinik bulgusudur.

Liken planus, deri ve mukozaları tutan idyopatik paülloskuamöz bir hastalıktır. Poligonal, pruritik, purple, papüllerle karakterize bir tablodur.

Reiter sendromu, artrit, non-gonokokkal üretrit ya da servisit ve konjunktivitle karakterize olan bir seronegatif spondiloartropati tipidir.

12. Dudaktan yapılan minör tükürük bezi biyopsisinde periduktal T lenfositlerin bulunması, aşağıdaki immün sistem hastalıklarından hangisinin tanısında kullanılır? (Nisan 2016 Orijinal)

A) Sistemik lupus eritematozus
B) Sjögren sendromu
C) Skleroderma
D) Romatoid artrit
E) İnflamatuvar miyopati

Doğru Cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Anti Ro antikorlarının tanıda en değerli olduğu otoimmün hastalık aşağıdakierden hangisidir? (Nisan 2016 BENZERİ)

A) Sistemik lupus eritematozus
B) Sjögren sendromu
C) Skleroderma
D) Liken planus
E) Ehlers-Danlos sendromu

Doğru Cevap: B

TUS sınavında beklenen bir soru, pratik hayatta sık kullanılan ve tanı koymada anlamlı bir veri sorgulanıyor.

Sjögren sendromu, minör tükrük bezleri ve gözyaşı bezini tutan, sık görülen bir otoimmün hastalıktır. Klinik bulgular ve antinükleer antikorlar tanı için kullanılmakla birlikte günümüzde her şüphelenilen hastadan dudak iç yüzden (minör tükrük bezi örneklemek için) küçük bir biyopsi alınır ve ikiden fazla her biri en az 50 lenfosit içeren lenfosit toplulukların (sıklıkla periduktal) varlığı Sjögren tanısını destekler.

Sistemik lupus eritematosus, liken planus, Ehlers-Danlos sendromu, skleroderma, inflamatuvar myopati ve romatoid artritte dudak biyopsisi yapılmaz ve minör tükrük bezlerinde bu tarz bir infiltrasyon beklenmez.

9. sorunun açıklamasına bakınız.

13. Sjögren sendromunun birlikte görüldüğü hastalıklar arasında en sık olanı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2012)

A) Skleroderma
B) Vaskülit
C) Polimiyozit
D) Amiloidoz
E) Romatoid artrıt

Doğru cevap: E

9. sorunun açıklamasına bakınız.

Sjögrenin en sık birlikte olduğu hastalık **romatoid artrit**tir.

Skleroderma yaygın fibrozisle birlikteliği olan bir hastlıktır.

Amiloidoz hatalı katlanmış protein birikimi ile karakterize bir hastalıktır.

Polimiyozit özellikle distal kas guplarını tutan bir kollajen doku hastalığıdır.

- **Sjögren sendromu bir...** duktulittir. Hasarı oluşturan hücre CD4 lenfosit
- **Sjögren de görülen antikorlar...** SS-A(Ro) ve SS-B(La); SS-A SLE'de %50 pozitif
- **Sjögren sendromundaki böbrek lezyonu...**Tubul uinterstisyel nefrit

14. Genellikle kadınlarda, daha sık deri tutulumu başta olmak üzere tüm organ ve dokularda yaygın fibrozise neden olan kollajen doku hastalığı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 97)

A) Skleroderma
B) Dermatomiyozit
C) Polimyozit
D) SLE
E) Sjögren

Doğru cevap: A

Skleroderma, patogenez, mekanizma, morfoloji ve bulgu açısından her TUS'ta soru sorulan çok önemli bir konudur.

Skleroderma (Sistemik Sklerozis), kadınlarda erkeklerden üç kat fazla görülür. Hasarı başlatan CD 4+ T lenfositleridir. **TGF Beta artışı ile tüm organlarda skleroz** (fibrosis) gelişmesi ile karakterizedir. Her ne kadar deri tutulumu alışılmış bir çıkış semptomu ve % 95 hastada görülen bir bulgu ise de, major sakatlıkları geliştiren ve **hayatı tehdit eden** diğer organ tutulumlarıdır. Bunlar; **gastrointestinal traktus, akciğerler, böbrekler, kalp** ve **çizgili kas** da tutulabilir. **Fibrozis,** skleroderma için tipiktir.

Deri tutulumunda özellikle ekstremite distallerindeki fibrosis nedeniyle parmak uçlarında **Raynaud fenomeni, otoampütasyon ve ifadesiz yüz görünümü** tipiktir.

Gastrointestinal kanalda özellikle özefagusun alt 2/3'lük kısmı tutulur. Kas-iskelet sisteminde sinovyal hiperplazi ve iltihap erken evrede olağandır, sonra fibrozis gelişir.

Akcigerde pulmoner hipertansiyon ve interstisyel fibrozis, böbrekte intralobüler arterlerin duvarında kalınlaşma, kalpte benekli miyokardiyal fibrozis görülebilir.

Difüz skleroderma, **DNA topoizomeraz 1 (anti-Scl 70) antikorları** ile karakterizedir.

Lokalize skleroderma veya CREST sendromunda:

- Calsinosis
- Reynaud fenomeni
- Eusephageal dismotilite
- Sklerodaktili
- Telenjiektazi görülür ve **antisentromer antikorları** spesifiktir.

İnflamatuvar miyopatiler, kas liflerine immün sistem hücrelerinin saldırdığı hastalık grubudur. Bunlar polimiyozit, dermatomiyozit ve inklüzyon body miyozitidir.

Çeşitli otoimmün hastalıklarda antinükleer antikorlar*							
Antijenin Tabiati	Antikor Sistemi	SLE	İlaca Bağlı LE	Sistemik Sklerozis Difüz	Sınırlı Skleroderma (CREST)	Sjögren Sendromu	İnflamatuvar Miyopatiler
Birçok nükleer antijen (DNA, RNA, proteinleri)	Jenerik ANAs (indirekt IF)	>95	>95	70-90	70-90	50-80	40-60
Native DNA	Anti-dsDNA	40-60	<5	<5	<5	<5	<5
Histonlar	Antihiston	50-70	>95	<5	<5	<5	<5
Küçük nükleer ribonukleo-protein partiküllerin iç proteinleri (Smith antigen)	Anti-Sm	20-30	<5	<5	<5	<5	<5
Ribonukleoprotein (U1RNP)	Nükleer RNP	30-40	<5	15	10	<5	<5
RNP	SS-A (Ro)	30-50	<5	<5	<5	70-95	10
RNP	SS-B (La)	10-15	<5	<5	<5	60-90	<5
DNA topoisomeraz I	Scl-70	<5	<5	28-70	10-18	<5	<5
Sentromerik proteinler	Antisentromer	<5	<5	22-36	90	<5	<5
Histidil-tRNA sentetaz	Jo-1	<5	<5	<5	<5	<5	25

Sjögren sendromu, tükürük ve gözyaşı bezlerine CD 4 hücrelerin saldırdığı, kuru göz ve kuru ağızla giden bir hastalık gurubudur.

Sistemik lupus eritematozus, nekrotizan vaskülit mekanizması ile multisistemik organ tutulumu, tip 2 hipersensitivite mekanizması ile de hematopoetik system tutulumu yapan, anti Ds DNA, anti Sm antikorları ile karakterize bir sendromdur.

15. Kalsinozis, Reynaud fenomeni, özefagus dismotilitesi, sklerodaktili ve telenjiektazi aşağıdakilerden hangisinde görülür? (Nisan 99)

A) SLE
B) Dermatomyozit
C) Polimyozit
D) Sistemik skleroz
E) Sjögren sendromu

Doğru cevap: D

14. sorunun açıklamasına bakınız.

16. Aşağıdaki hastalıklardan hangisinin patogenezinde aşırı miktarda transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF-β) üretimi vardır? (Eylül 2015 Orijinal)

A) Skleroderma
B) İnflamatuvar miyopatiler
C) Sjögren sendromu
D) Mikroskobik polianjit
E) Amiloidoz

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki hastalıklardan hangisi, el, kol ve yüz derisinde sertleşme ve gerginlik, parmak uçlarında solukluk, soğukluk ve kanda anti-Scl-70 antikoru pozitifliği ile karakterizedir? (Eylül 2015 BENZERİ)

A) Skleroderma
B) İnflamatuvar miyopatiler
C) Sjögren sendromu
D) Mikroskobik polianjit
E) Amiloidoz

Doğru cevap:A

TGF- β, insanda en çok fibrozise neden olan büyüme faktörüdür. Hangi hastalıkta fibrozis vardır diye bakarsak soru rahatlıkla çözülebilir.

Skleroderma, öncelikle deri ve düz kaslarda olmak üzere tüm organlarda fibrozisle giden, etyolojide TGF-β artışınında rol oynadığı bir hastalıktır.

Amiloidoz, hatalı katlanmış protein birikimi ile giden, birçok hastalığı içeren bir hastalıktır.

İnflamatuvar miyopatiler, kas liflerine immün sistem hücrelerinin saldırdığı hastalık grubudur. Bunlar polimiyozit, dermatomiyozit ve inklüzyon body miyozitidir.

Sjögren sendromu, tükürük ve gözyaşı bezlerine CD 4 hücrelerin saldırdığı, kuru göz ve kuru ağızla giden bir hastalık gurubudur.

Mikroskobik polianjit, küçük damar vaskülitidir. Tetiği çeken mekanizma enfeksiyon, iç organ malignitesi veya kollajen doku hastalığı olabilir.

"Çeşitli otoimmün hastalıklarda antinükleer antikorlar*" başlıklı tabloya bakınız.

Otoimmün Hastalıklar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **SLE de görülen hipersensitivitenin özelliği...** visseral lezyonlar tip 3, hematolojik bulgular tip 2 örneğidir.
2. **SLE'nin en sık görülen ve en kötü prognozlu böbrek tutulumu...** Class IV (Diffüz proliferatif glomerülonefrit)
3. **SLE'de wire loop bulgusu neyi gösteri...**Hastalığın aktive olduğunu
4. **SLE'nin en sık tuttuğu sistem...** Hematolojik sistem
5. **SLE'nin en sık ölüm nedeni...** Böbrek tutulumu ve enfeksiyon.
6. **SLE'nin en sık görülen semptomu...** eklem ağrısı
7. **SLE'nin eklem tutulumunun özelliği...** Non-eroziv sinovit
8. **SLE'nin en sık kalp bulgusu...** Fibrinöz perikardit.
9. **SLE'nin en karakteristik kalp tutulumu...** Libman- Sacks endokarditi.
10. **SLE'nin en sık akciğer bulgusu...** Plevral effüzyon
11. **SLE'nin hematolojik bulgusu...** lökopeni, anemi,trombositopeni
12. **SLE'de en fazla görülen antikor...** ANA (Anti-nükleer antikor) (+)
13. **SLE'nin spesifik antikorları...** Anti-DS antikoru ve anti-Sm antikoru
14. **Hangi antikor SLE'de böbrek tutulumu ile koreledir...** Anti-DS antikor
15. **Hangi antikor SLE'de kap bloğuna neden olur...** Anti SS-A
16. **İlaca bağlı LE (lupus eritematozus) de spesifik antikor...** Anti-histon antikoru
17. **Sjögren sendromu bir duktulittir. Hasar CD4 lenfositlerin alfa fodrine karşı aktive olmalarıyla oluşur.**
18. **Sjögren de görülen antikorlar...** SS-A(Ro) ve SS-B(La)
19. **Sjögren sendromundaki böbrek lezyonu...** Tübülointerstisyel nefrit, glomerüler lezyon izlenmez veya çok nadirdir.
20. **Sjögren sendromunda Maltoma riski artmıştır**
21. **Mikulicz's sendromunun Sjögren dışı nedenleri...** Sarkoidoz, lösemi, lenfoma
22. **Sklerodermanın en sık tuttuğu yer...** deri
23. **Sklerodermada mikrovasküler hasarı başlatan hücre...** CD4 (+) hücreler
24. **Sklerodermanın en sık bulgusu...** Raynaud's fenomeni
25. **Sistemik sklerozda spesifik antikor...** Anti- Scl 70
26. **Lokalize sklerodermada spesifik antikor...** Antisentromer antikor
27. **Dermatomiyozitte deri lezyonları ile körele antikor...** Anti Mi-2
28. **Dermatomiyozitte iç organ maligniteleri ile ilişkili antikor...** Anti-TIF1γ
29. **Anti -CCP (cyclic citrullinated peptides) antikorlar hangi hastalık için spesifiktir...** romatoid artrit
30. **IgG4 ile ilişkili hastalıklar...** Otoimmün pankreatit, Riedel tiroiditi, Mikulicz sendromu, retroperitoneal fibrozis, pseudotümör orbita

İMMÜN YETMEZLİK SENDROMLARI

1. **B hücrelerindeki CD40 ve T hücrelerindeki CD40 ligand genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan primer immün yetmezlik aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2014 Orijinal)

   A) İzole IgA eksikliği
   B) Di-George sendromu
   C) Hiper IgM sendromu
   D) Wiscott-Aldrich sendromu
   E) Şiddetli kombine immün yetmezlik

Doğru cevap: C

İmmün yetmezlik sendromları, patolojinin henüz tam olarak derinlere inmediği bir başlık. Bu nedenle daha sonraki sınavlarda mutlaka soru gelmesi beklenen konulardan biridir.

- **En sık görülen immün yetmezlik sendromu... İzole IgA yetmezliği:** sık üst ve alt solunum yolu, sindirim sistemi infeksiyonu, alerjik hastalıklar, kan transfüzyonu ile anafilaksi gelişimi
- **ADA eksikliği nerde görülür...** OR geçişli, en sık ağır kombine immün yetmezlik nedeni

Di-George sendromu: 3-4. farengeal arklarda defekt ile giden, timik atrezi, paratiroid hipoplazisi, kalp-damar anomalileri ve dismorfik yüz ile karakterize bir **T hücre yetmezliğidir.** 22q11 delesyonu görülür.

İzole Ig A eksikliği: Sık görülen immün yetmezliktir. Tekrarlayan diyare ve pnömoni ile karakterizedir.

Hiper Ig M sendromu: B hücrelerindeki CD40 ve T hücrelerindeki CD40 ligand genindeki mutasyonlar sonucu oluşur. T lenfositlerin B lenfositlere bağlanması bozuktur.

Wiscott-Aldrich sendromu: X'e bağlı geçen, trombositopeni ve egzema ile karakterize bir kombine immün yetmezliktir.

Ağır kombine immün yetmezlik: OR formunda adenozin deaminaz eksikliği, X'e bağlı tipinde ise sitokin reseptör defekti (Özellikle IL-7) ile karakterize T ve B immmün yetmezliğidir.

Bruton hastalığında, pre-B hücrelerinin matür B hücrelerine dönüşmesinde defekt vardır. Bu nedenle kanda matür B lenfosit bulunmazi lenf nodlarında foliküler hipoplazi mevcuttur.

Yaygın değişken immün yetmezliğin genel özelliği, tüm Ig sınıflarını etkileyen fakat bazen yalnızca IgG'de azalma ile giden hipo- gammaglobülinemidir. Pek çok olguda B hücre sayısı normal veya artmıştır; antijene cevap olarak prolifere olurlar fakat plazma hücresine farklılaşma izlenmez.

- **C5-9 eksikliği:** Tekrarlayan Neisseria enfeksiyonu.
- **Yaygın değişken immün yetmezlik:** B hücreleri plazma hücrelerine dönüşemez. Biyopside lenfoid hiperplazi görülür.
- **Bruton'un agamagloblunemisi:** Pre B lenfositler, B lenfositlere dönüşemez. Bu yüzden lenfoid hipoplazi görülür. BTK gen defekti vardır.

2. **Aşağıdakilerden hangisi AIDS'de görülen bir immün işlev bozukluğu değildir?** (Eylül 2011)

   A) Lenfopeni
   B) Neoplazm gelişimine yatkınlık
   C) Kemotaksis ve fagositozda azalma
   D) Hipogamaglobulinemi
   E) Gecikmiş tip aşırı duyarlılıkta azalma

Doğru cevap: D

Soru eskiden sorulmuş TUS sorusunun benzeri ama cevabı aynıdır.

AIDS'te HIV ile infekte olan iki hücre makrofaj ve CD 4 lenfositlerdir. HIV CD4'lerin içine girip çoğalır ve parçalar. CD4 lerin sayısı azalır ve **lenfopeni** olur. Makrofajlar enfekte olduğu için **makrofaj disfonksiyonu** ve **gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonunda azalma** olur (Çünkü burada CD4 –TH1 ve makrofajlar rol oynar). İmmün süpresyon fırsatçıl infeksiyonların sıklığını arttırır ve bu virüsler **maligniteye** neden olur.

AIDS'te B lenfositler HIV tarafından etkilenmez. Ancak **hipergamagloblunemi** olur. Bunun nedenleri ise, **artmış IL-6, EBV-CMV infeksiyonları ve gp41**'dir. Bunların her biri B lenfosit proliferasyonuna ve hipergamagloblunemiye neden olur.

2. **Aşağıdakilerden hangisi timik hipoplazinin eşlik ettiği bir sendromla ilişkilidir?** (Şubat 2018 Orijinal)

   A) 5p15.2 delesyonu
   B) 1p36 delesyonu
   C) 22q11.2 delesyonu
   D) 15q11.2 delesyonu
   E) 17p11.2 delesyonu

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

İmmün yetmezlik yönünden araştırılan üç yaşında bir çocuğun yapılan fizik muayenesinde Chvostek ve Trousseau bulguları saptanıyor.

T hücre yetmezliği düşünülen bu hasta için en olası moleküler mekanizma aşağıdakilerden hangisidir? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) CD40 ligand mutasyonu
B) Lenfosit aktive edici sinyal molekülü defekti
C) 22q11 delesyonu
D) Bruton tirozin kinaz eksikliği
E) IL-7 reseptör mutasyonu

Doğru cevap: C

22q11 delesyon sendromu, DiGeorge sendromu ve Velokardiyofasiyal sendromu içine almaktadır.

22q11 DELESYON SENDROMU

22q11 delesyon sendromu yüz, kalp, timus ve paratiroidleri etkilemektedir. Bu sendromda 2 hastalık ortaya çıkmaktadır:

- **DiGeorge sendromu:** 3. ve 4. farengeal arklar defektiftir. **Timik hipoplazi, T hücre yetmezliği, paratiroid hipoplazisi** ve **hipokalsemi** görülür.
- **Velokardiyofasiyal sendrom:** Konjenital kalp ve damar anomalileri, fasiyal dismorfizm ve gelişme geriliği yer alır.

- 22q11.2 delesyon sendromlu hastalarda şizofreni ve bipolar bozukluk gibi psikotik hastalıkların sıklığı artar. Bu sendroma sahip erişkinlerin %25'inde şizofreni, çocukların %35'inde hiperaktivite bozukluğu görülmektedir.
- **Diğer delesyon sendromlarına göz atacak olursak;**
  - 5p15.2 delesyonu...Cri-Du-Chat sendromu
  - 1p36 delesyonu...Psikomotor ve mental gerilik, tipik yüz bulguları
  - 15q11.2 delesyonu...Prader-Willi sendromu, Angelman sendromu
  - 17p11.2 delesyonu...Smith-Magenis sendromu
- **Hiper IgM sendromu**
  - %70'i X'e bağlı T hücre hastalığıdır ve **CD40 ligandında (CD154)** mutasyon söz konusudur. Bu molekül B hücresinin yüzeyindeki CD40'a bağlanan T hücre yüzey molekülüdür. B hücre yüzeyindeki CD40'ın mutant olduğu hastalar da vardır. Sonuçta T lenfositler B lenfositlere IgG, A, E yaptıramazlar, IgM ve IgD yapımı ise artar.

İmmün Sistem Hastalıkları ve Patolojisi

- **Ağır kombine immün yetmezlik hastalığı**
  - Otozomal resesif ve X'e bağlı geçiş olabilir. X'e bağlı hastalarda **IL-7** başta olmak üzere çeşitli interlökinlerin reseptörlerinde yer alan **ortak γ** zincirinde mutasyon izlenir.
  - Otozomal resesif formdaki ağır kombine immün yetmezlik hastalarının (Swiss type) %50'sinde, eritrositler ve lenfositlerde **adenozin deaminaz (ADA)** enzimi yoktur.
- **Bruton'un X'e bağlı agammaglobülinemisi:**
  - Temel defekt kemik iliğinde pre-B lenfositlerden matür B hücresi oluşamamasıdır. Bu dönüşümü sağlayan BTK geni (Bruton tirozin kinaz) eksiktir.

3. **AIDS hastasında, akciğer ve gastrointestinal mukozada makrofajlar içinde asit-fast pozitif basillerin saptandığı enfeksiyon aşağıdaki mikroorganizmalardan hangisiyle gelişir?** (Eylül 2014 Orijinal)

A) Bordetella pertussis
B) Pseudomonas aeruginosa
C) Pneumocystis jiroveci
D) Mycobacterium avium intracellulare complex
E) Yersinia enterocolitica

Doğru cevap: D

Mycobacterium suşlarından özellikle atipik olan ve immün yetmezliği olan olgularda enfeksiyon yapabilen tipleri, bu özellikleri nedeniyle sorulmaya her zaman adaydır.

MYCOBACTERİUM AVİUM-İNTRACELLULARE (MAC): Terminal dönemdeki HIV infeksiyonlularda (AIDS gelişmiş olgularda), oral yoldan bulaşan MAC'ın dissemine infeksiyonlara neden olduğu bilinmektedir. Kronik akciğer hastalıklarında akut ataklara neden olabilir.

Diğer seçeneklerdeki mikroorganizmaların boyanma özellikleri:

- **Pseudomonas aeruginosa, Yersinia enterocolitica ve Bordetella pertussis:** Gram boyasıyla gram özelliği, Metilen Mavisi boyaması ile de şekli anlaşılır.

Pneumocystis jiroveci: Archiascomycetes sınıfından bir mantardır. Trofozoitleri Giemsa boyama ile gösterilebilir. Kistleri ise Kalkoflor beyazı (floresan mikroskopi ile) veya Toluidin mavisi ile veya Gomori Metanamin Gümüşleme yöntemiyle boyanır. Aside dirençli boyanması söz konusu değildir.

Mikobakteri enfeksiyonları immünsupresif hastalarda, **S. Aureus** kronik pulmoner hastalığı olanlarda, **Klebsiella** alkolik hastalarda, **psödomonas** ise yoğun bakım hastalarında sık görülür.

İmmün Yetmezlik Sendromları ile İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Bruton Agamaglobülinemisinde nerede defekt var...** Pre-B lenfositlerden B lenfosit oluşamaz. Lenfoid hipoplazi görülür.
2. **Tirozin kinaz gen bozukluğunda (BTK) hangi immün yetmezlik ortaya çıkar...** Bruton
3. **Yaygın değişken immün yetmezlik sendromunda nerede defekt var...** Matür B hücresi plazma hücresine dönüşemez. Lenfoid foliküller hiperplaziktir
4. **Kan transfüzyonu sonrası anafilaksiye girme riski yüksek olan immün yetmezlik hastalığı...** İzole IgA yetmezliği
5. **DiGeorge sendromunun komponentleri...** Timus hipoplazisi, paratiroid hipoplazisi, kalp ve büyük damarlarda kanjenital defekt, dismorfik yüz
6. **DiGeorge sendromunda kalp ve büyük damarlarda kanjenital defekt, dismorfik yüz ön planda ise...** Velokardiyofasiyal sendrom
7. **DiGeorge sendromunda kaçıncı faringeal arklar defektiftir**...3 ve 4
8. **Psikyatrik bozukluklar hangi immün yetmezliklerine eşlik eder**...22q11 delesyonu olanlar (DiGeorge ve velokardiyofasial sendrom
9. **ADA (adenozin deaminaz) eksikliği nerede görülür...** OR geçişli ağır kombine immün yetmezlik
10. **Sitokin reseptörlerinde (özellikle IL-7) ortak gama zincir mutasyonu hangi immün yetmezliğe neden olur**...X'e bağlı Ağır kombine immün yetmezlik hastalığı
11. **Kombine immün yetmezlikler nelerdir...** Ağır kombine immün yetmezlik hastalığı, Wiskott-Aldrich sendromu
12. **Wiskott-Aldrich sendromunda karakteristik bulgular...** erkek,trombositopeni, ekzema ve rekürren enfeksiyonlar
13. **Lökosit aktive edici sinyal molekülü (SLAM) defekti izlenen immün yetmezlik tablosu**...X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık (Duncan hastalığı)
14. **X'e bağlı geçen immün yetmezlik tabloları...** Ağır kombine immün yetmezlik, Bruton, Duncan, Wiskott -Aldrich Sendromu
15. **Sekonder immün yetmezliğin en sık nedeni**...Kemik iliği baskılanması
16. **C1 esteraz inhibitörü yokluğu hangi hastalıkta görülür...** Herediter anjiyoödem
17. **En sık kompleman eksikliği** ...C2 eksikliği

AMİLOİDOZ

1. Aşağıdakilerden hangisi amiloid fibril proteinlerinden biri değildir? (Nisan 2007)

A) Transtiretin
B) β2-mikroglobulin
C) Kalsitonin
D) Prealbümin
E) Transferrin

Doğru cevap: E

Amiloidoz ile ilgili birikim mekanizması, primer-sekonder ayrımı, biriktiği hastalıklar, biriken proteinleri özel isimleri, prognoz gibi çok sayıda soru formatı TUS'ta sık sık sorulur.

Amiloidoz, proteinöz bir materyal olan amiloidin dokulardaki interstisyel aralıkta birikimi ile karakterize bir grup hastalıktır.

Rutin boyamada (Hematoksilen-Eozin) amorf eozinofilik görülürken **Kongo-red ile** polarize ışık altında **elma yeş ili renginde ışığı çift kıran** bir görünüm verir.

Beta-2 mikroglobülin hemodiyaliz hastalarında, **transtiretin ve pre-albumin** ailevi amiloidik polinöropati hastalarında, **prokalsitonin** tiroidin medüller karsinomunda biriken amiloidik yapılardır.

Transferin serumda bulunan ve demir taşıyan bir proteindir.

2. Amiloidoziste AA tipi birikim bulunmayan aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 90)

A) Sarkoidozis
B) Tüberküloz
C) FMF
D) Multipl miyelom
E) Hodgkin hastalığı

Doğru cevap: D

AL tipi (primer amiloidoz) B hücre proliferasyonlarında (en önemlisi multipl miyelom) görüldüğü için sık sık nokta atışı şeklinde sorulmuştur.

Amiloid Kongo Red veya **kristal viyole** boyası ile boyanan bir proteindir. İki majör sınıfı vardır:

1. **AL (amiloid light chain)** immünoglobülin hafif zincirlerden meydana gelir. B hücre proliferasyonlarında artar. **Primer amiloidozis** yapar.
2. **AA (amiloid associated)** non immünoglobülin proteinden yapılmıştır. Reaktif sistemik (sekonder) amiloidozda **AA birikir.** Kronik osteomiyelit, tüberküloz, romatoid artrit, Hodgkin hastalıklarında görülür. Herediter familyal amiloidoziste AA tipi amiloid birikir ve en iyi FMF'te görülür. **Sekonder amiloidozis** yapar.

Primer amiloidoz, B hücre diskrazilerinin neden olduğu **AL amiloidozu** tanımlar, **sistemik amiloidozun en sık formudur.** İmmünglobülinlerin hafif zincirlerinden köken alır. Multiple miyelom olgularının % 5-15'ni etkiler. Daima **Bence-Jones proteinürisi** bulunan hastalarda gelişir. Sekonder amiloidozun tuttuğu organları ve ayrıca kalp, sindirim sistemi, periferik sinirler, deri ve dili tutar.

"Sistemik amiloidozların özellikleri" başlıklı tabloya bakınız.

3. AL (hafif zincir) birikimi aşağıdaki hastalıklardan hangisinde görülür? (Nisan 96)

A) Romatoid artrit
B) Multipl miyelom
C) Ailevi akdeniz ateşi
D) Hodgkin hastalığı
E) Crohn hastalığı

Doğru cevap: B

2. sorunun açıklamasına bakınız.

Multipl miyelom haricindeki diğer hastalıklarda AA tipi amiloidoz görülür.

4. Aşağıdakilerden hangisi AL tipi amiloidoza neden olur? (Nisan 2003)

A) Tüberküloz
B) Osteomiyelit
C) B hücre proliferasyonu
D) Romatoid artrit
E) Ailevi Akdeniz ateşi

Doğru cevap: C

2. sorunun açıklamasına bakınız.

Sistemik amiloidozların özellikleri

Tip	Biriken madde	Etyoloji	Tutulum ve özellikleri
AL (Primer amiloidoz)	İmmunglobulin hafif zinciri	Multipl miyelom	- Böbrek, karaciğer gibi viseral organlar + deri, dil, kalp, sinir, özefagus - En kötü prognoz
AA (Sekonder amiloidoz)	Serum Associated amiloid (karaciğerde yapılır)	- FMF - Romatoid artrit (en sık) - Tbc, sarkoidoz - Bronşiyektazi - Kronik osteomiyelit	- Böbrek, karaciğer, surrenal dalak, tiroid
	β2 mikroglobulin	Diyaliz	- Viseral tutulum

Amiloidozis Sınıflaması			
Klinikopatolojik sınıf	**İlişkili hastalıklar**	**Majör fibril proteini**	**Kimyasal ilişkili prekursör protein**
Sistemik (jeneralize) amiloidozis			
Amiloidozisli immünosit diskrazisi (primer amiloidozis)	Multiple miyelom ve diğer monoklonal B hücre proliferasyonları	AL	İmmünglobülin hafif zincirleri, başlıca γ tip
Reaktif sistemik amiloidozis (sekonder amiloidozis)	Kronik iltihabı durumlar	AA	SAA
Hemodiyalize bağlı amiloidozis	Kronik renal yetmezlik	ApNm	ß2-mikroglobülin
Herediter amiloidozis			
Ailesel Akdeniz ateşi		AA	SAA
Ailesel amiloidotik nöropatiler (birçok tip)		ATTR	Transtiretin
Semi-Amiloidozis		ATTR	Transtiretin
Lokalize amiloidozis			
Senil serebral	Alzheimer hastalığı	Ap	APP
Endokrin Meduller tiroid karsinomu Langerhans Adacıkları	Tip 2 diyabet	ACal AAPP	Kalsitonin Adacık amiloid peptid
İzole atriyal amiloidozis		AANF	Atrial natriüretik faktör

5. Yaygın litik kemik lezyonları saptanan 68 yaşındaki erkek hastanın kemik iliği biyopsisinde, atipik plazma hücre infiltrasyonu görülüyor. Hastada kronik böbrek yetmezliği de gelişmesi üzerine yapılan böbrek biyopsisinde, glomerüllerde histokimyasal olarak Kongo kırmızısıyla pozitif boyanan, polarize ışık altında elma yeşili refle veren, eozinofillik homojen madde birikimi saptanıyor.

Bu hastada birikim yapan maddenin prekürsörü aşağıdakilerden hangisidir? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Transtiretin
B) β_2-mikroglobülin
C) Apolipoprotein
D) İmmünoglobülin hafif zincir
E) β-protein prekürsör

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

İmmünoglobülin hafif zincir (AL) şeklinde amiloid birikimi aşağıdakilerin hangisinde görülür? (Ağustos 2017 BENZERİ)

A) Multipl miyelom
B) Alzheimer hastalığı
C) Senil kardiyak amiloidoz
D) Diyalize bağlı amiloidoz
E) Tiroid medüller kanseri

Doğru cevap: A

Hangi hastalıkta hangi amiloid birikir bilinmelidir.

AMİLOİDOZİS

Primer amiloidoz, B hücre diskrazilerinin (Multipl miyelom) neden olduğu **AL amiloidozu** tanımlar, **sistemik amiloidozun en sık formu**dur. İmmünglobülinlerin hafif zincirlerinden köken alır. Multiple miyelom olgularının % 5-15'ni etkiler. Daima **Bence-Jones proteinürisi** bulunan hastalarda gelişir. Sekonder amiloidozun tuttuğu organları ve ayrıca kalp, sindirim sistemi, periferik sinirler, deri ve dili tutar.

Sistemik amiloidozun diğer tipi **sekonder ya da reaktif amiloidozdur.** Karacierde sentezlenen **"serum amiloid-associated (SAA)"** olarak adlandırılan bir proteinden köken alır. **AA amiloidoz** tipindedir. Kronik hastalıkları takiben gelişir. Romatoid artrit (günümüzde en sık reaktif amiloidoz nedeni), skleroderma, dermatomiyozit, bronşiyektazi, kronik osteomiyelit ve eroin kullanımı önemli sebeplerdir. Tipik tutulum yerleri; böbrek, karaciğer, dalak lenf nodu, adrenal ve tiroidtir.

Beta-2 mikroglobülin; class I MHC molekülü ile ilişkilidir. Uzun süreli **hemodiyaliz** hastalarında izlenen bir komplikasyon olarak birikir. Birikim özellikle **eklemler, sinovya ve tendon kılıflarındadır.** Bilekte karpal ligament etkilenirse median sinir sıkışabilir ve **karpal tünel sendromu** oluşabilir

Herediter form amiloidozlar, özel coğrafik dağılım gösterirler. En sık izlenen **FMF**'dir. **AA tipi** sistemik amiloidoz oluşur.

Ailevi amiloidik polinöropati, otozomal dominant bir hastalıktır ve mutant tiranstretin periferik ve otonomik sinirlerde birikir. Transtiretin normal bir serum proteinidir, tiroksin ve retinolün transportunu sağlar **(Trans-thy-retin).**

Lokalize amiloidoz;

Tek bir organ veya dokunun amiloidozudur. Tipleri;

a. **Senil kardiyak amiloidoz:** Yaşlılarda sıklıkla doğal transtiretin birikir

b. **Senil serebral amiloidoz:** Alzheimer hastalığında beyinde **A-β amiloid protein** birikir.

c. **Tümörlerle birlikte depolanan:** Tiroidin medüller karsinomundaki **prokalsitonin** tipik örneğidir.

d. **Diyabette:** Pankreasta adacık hücreleri etrafında **amilin** birikir.

e. **Creutzfeld - Jakob** hastalığında beyin ve daha çok beyincikte **PrP (prion proteinleri)** birikir.

Mikroskopik olarak amorf, asellüler, hyalin ve eozinofilik görülür. Mutlaka **hücreler arası boşluğa** ya da **damar duvarına** birikir. **Kongo kırmızısı** ve krezil viole ile boyanır. Kongo ile boyanmış dokunun **polarize ışıkta elma yeşili** kırıcılık vermesi (en spesifik ve güvenilir boyanma budur) karakteristiktir. Işık mikroskopunda pembe - kırmızı boyanır.

"Amiloidozis Sınıflaması" başlıklı tabloya bakınız.

6. Aşağıdaki hastalıklardan hangisinde AA amiloidi görülür? (Nisan 98)

A) Multipl miyelom **B)** FMF
C) Orak hücreli anemi **D)** Akut intermittan porfiri
E) Hemolitik anemi

Doğru cevap: B

AA tipi amiloidoz kronik inflamatuvar hastalıklarda görülür. Şıklardaki akut seçenekleri eleyerek soruyu yapabiliriz.

FMF kronik bir hastalık olduğu için AA tipi amiloid birikir. Multipl miyelomda AL tipi amiloid birikir. Dğer şıklarda verilen hastalıklarda dokularda amiloid birikimi görülmez.

5. sorunun açıklamasına bakınız.

7. Aşağıdaki hastalıklardan hangisinde amiloidoz birikmesi beklenmez? (Nisan 89)

A) Akut intermittan porfiria
B) Sarkoidoz
C) Hodgkin lenfoma
D) FMF
E) Kronik osteomiyelit

Doğru cevap: A

Bir önceki sorunun olumsuz ek almış hali. Ama aynı mantıkla yapılabilecek bir soru. Amiloid kronik inflamatuvar durumlarda birikir, akut değil...

Enfeksiyöz ve **nonenfeksiyöz kronik iltihabi** olaylar sekonder amiloidoz oluşturur.

Tüberküloz, bronşiyektazi, kronik osteomiyelit, romatoid artrit, FMF, ülseratif kolit, sarkoidoz, renal hücreli karsinom ve Hodgkin hastalığında amiloid birikir. Bu **AA** tipi amiloiddir.

***Multipl miyelomda* AL** birikir.

Lokalize amiloidozların özellikleri

Hastalık	Biriken madde	Birikim yeri
Alzheimer	A4B amiloid plak	Beyin
Spongioform ensefalopatiler	PrP	Beyincik
Tiroid meduller CA	prokalsitonin	Tümör stroması
Senil kardiak amiloidoz	Transtiretin	Kalp
Ailevi amiloidik nöropati	Mutant transtiretin	Periferik sinir
Tip II Diabet	Amylin	Pankreas B hücrelerinin çevreleri

8. Ailesel Akdeniz ateşinde dokularda aşağıdaki proteinlerden hangisi birikir? (Nisan 2006)

A) İmmünglobin hafif zincirleri
B) Atrial natriüretik faktör
C) Kalsitonin
D) Beta 2 mikroglobulin
E) Serum amiloid asosiye protein

Doğru cevap: E

Kesinlikle her sınavda soru sorulma olasılığı olan bir konudur. Aşağıdaki açıklamayı kelime kelime bilelim.

5. sorunun açıklamasına bakınız.

9. Kronik böbrek yetmezlikli bir diyaliz hastasının dirseğindeki amiloid birikimi aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 99)

A) AA
B) Beta 2 mikroglobülin
C) Transtiretin
D) Lambda hafif zincir
E) Anti IgA

Doğru cevap: B

5. sorunun açıklamasına bakınız.

10. Uzun süre diyalize giren hastalarda hangi tip amiloid birikimi olur? (Nisan 2001)

A) Beta 2 - mikroglobulin **B)** Ağır zincir
C) Transtretin **D)** Hafif zincir
E) Demir birikimi

Doğru cevap: A

5. sorunun açıklamasına bakınız.

11. Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle uzun süredir hemodiyalize giren bir hastada hangi tip amiloid protein birikimi olur? (Mayıs 2011)

A) AA
B) APrP
C) AL
D) ATTR
E) Aβ_2m

Doğru cevap: E

5. sorunun açıklamasına bakınız.

AA: Sekonder amiloidozda birikir.

APrP: Prion proteinlerin birikmesidir. Bu ise spongioform ensefalopatilerde görülür.

AL: Primer amiloidozda birikir. Genellikle altında multiple myelom yatar.

ATTR: Transtiretin birikmesidir. Senil kardiyal amiloidoz ve ailevi amiloidik nöropatide birikir.

Aβ2m: Beta 2 mikroglobluin diyalize girenlerde birikir. Özellikle el bileği tipik birikim yeridir.

Amiloid Kongo kırmızısı ile tipik bir şekilde boyanır.

12. Böbrek yetmezliği nedeniyle uzun süre hemodiyaliz uygulanan hastalarda eklemlerde biriken amiloid maddesinin öncü proteini aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2009)

A) Transtiretin
B) Serum amiloid protein
C) β2 - mikroglobulin
D) İmmünoglobulin hafif zinciri
E) Amiloid prekürsör protein

Doğru cevap: C

5. sorunun açıklamasına bakınız.

13. Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyalize giren hasta, el bileğinde şişlik ve ağrı yakınmalarıyla başvuruyor. El bileğinden yapılan biyopside, Kongo kırmızısıyla pozitif reaksiyon veren eozinofilik madde birikimi izleniyor.

Bu hastada birikim yapan maddenin prekürsörü aşağıdakilerden hangisidir? (Şubat 2018 Orijinal)

A) İmmünoglobülin hafif zincir
B) Transtiretin
C) β_2 - mikroglobulin
D) Kalsitonin
E) Apolipoprotein

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıda bazı durumlarda biriken amiloid tipleri ile ilgili verilen eşleştirmelerden hangisi yanlıştır? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) Tiroid medüller karsinomu – prokalsitonin
B) Senil serebral amiloidoz – A-β amiloid
C) Kronik hemodiyaliz – amilin
D) Creutzfeldt-Jakob hastalığı – PrP
E) Senil kardiyak amiloidoz – transtiretin

Doğru cevap: C

Amiloidozis sınıflamasında hangi hastalıkta hangi prekürsör proteinin biriktiği her zaman sınavsal nitelik taşımaktadır.

Amiloidoz hatalı katlanmış protein birikimidir. Amiloid mikroskobik olarak hücre dışı, amorf, asellüler, hyalen ve eozinofilik görülür. Kongo kırmızısı, kristal viyole ve hematoksilen-eozin ile boyanır. Kongo kırmızısı ile boyanmış dokunun polarize ışıkta elma yeşili kırıcılık vermesi (en spesifik ve güvenilir boyanma budur) karakteristiktir.

5. sorunun açıklamasına bakınız.

14. Daha önce önemli kronik hastalığı olmayan ancak ritm bozukluğu ve kalp yetmezliği tedavisi gören 87 yaşında erkek hastaya ölümünden sonra otopsi yapılmıştır. Kalpten hazırlanan kesitlerde interstisyumda eozinofilik madde birikimi saptanmış ve bu madde Kongo kırmızısı boyası ile boyandığında polarize ışık altında yeşil renkverdiği görülmüştür.

Bu madde en büyük olasılıkla aşağıdakilerden hangisidir? (Mayıs 2011)

A) Ig hafif zinciri
B) Transtiretin
C) Dejenerasyon gösteren kollajen
D) β2-mikroglobulin
E) Amiloid ilişkili protein

Doğru cevap: B

Soruda verilen klinik özellikleri yorumlayarak yapılabilecek kolay bir soru.

Kalpte biriken maddenin **Kongo kırmızısı** ile tipik boyanması **amiloid** birikiminin olduğunu göstermektedir. Hastanın **ileri yaşta** olması, kronik hastalığının olmaması bizi **sekonder amiloidoz** nedenlerinden **uzaklaştırmaktadır.**

Kalpte birikmesi ve yaşlı olması ise senil kardiyak amiloidozu düşündürmektedir. Bu amiloidozda biriken amiloid türü **transtretindir.**

15. Senil sistemik amiloidozda daha sık tutulan organ aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2013 Orijinal)

A) Kalp
B) Dalak
C) Karaciğer
D) Böbrek
E) Dil

Doğru cevap: A

Amiloidoz tipleri ve özel tutulum yerleri TUS'ta defalarca soruldu. Alışılagelmiş bir TUS sorusu.

Senil sistemik amiloidoz: Amiloidozun iyi bilinen bir formu da yaşlanmaya bağlı oluşan senil sistemik amiloidozdur. Senil sistemik amiloidozda transtiretin(TTR) amiloid olarak sistemik birikimi özellikle de kardiak birikimi nedeniyle önceden senil kardiyak amiloidoz olarak isimlendirilmiştir.

16. **Kongo kırmızısı boyası ile polarize ışık altında sarı-yeşil çift kırınım (birefrejans), aşağıdaki tümörlerin hangisinde beklenen bir bulgudur?** (Nisan 2002)

A) Papiller tiroid karsinomu
B) Overin seröz papiller karsinomu
C) Medüller tiroid karsinomu
D) Memenin medüller karsinomu
E) Memenin lobüler karsinomu

Doğru cevap: C

Amiloidin mikroskobik tanı özelliği ile birleştirilmiş 2 ayrı bilgiyi sorgulayan bir spot soru tipi.

Medüller tiroid karsinomları soliter olabilir ya da her iki tiroid lobunu tutan multipl nodüller şeklinde ortaya çıkarlar. Multipl nodüller özellikle ailesel olanlarda görülürler. Çoğu olguda stromada yapısal değişikliğe uğramış **kalsitonin** moleküllerinden kaynaklanan amiloid depolanması görülür.

Kongo kırmızısı ve krezil viyole ile amiloid birikimi gösterilebilir. Kalsitonin, immünhistokimyasal metodlarla tümör hücresi sitoplazmasında kolaylıkla gösterilebilir.

*****Amiloidin biriktiği diğer tümörler prolaktinoma, undiferansiye mide kanseri, feokromasitoma ve insülinomadır.**

17. **Amiloidozisin, aşağıdaki organ sistemlerinden hangisinin tutulumu amiloidoz nedeniyle meydana gelen ölümün <u>en sık</u> nedenidir?** (Eylül 88)

A) Santral sinir sistemi
B) Karaciğer
C) Akciğer
D) Adrenal bezler
E) Böbrek

Doğru cevap: E

Amiloid hatalı katlanmış **proteindir.**

Amiloid **Kongo-Red** boyası ile kırmızı-pembe renkli refle verir. Polarize ışık altında elma yeşili refle görülür. Amiloid her yerde birikebilir. **(Özellikle ekstraselüler).**

Karaciğerde **Disse mesafesin**de birikir.

Dalakta **Sago dalağı** oluşturur.

Amiloidozda en sık ve en ölümcül tutulumu **böbrek** tutulumudur.

18. **Amiloidozda <u>en sık</u> ölüm sebebi hangi organ tutulumudur?** (Eylül 98)

A) Kalp
B) Dalak
C) Karaciğer
D) Böbrek
E) Akciğer

Doğru cevap: D

17. sorunun açıklamasına bakınız.

Amiloidoz İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Her amiloidde sabit olan yapı...**P maddesi
2. **Her amiloidde en çok bulunan ve değişken yapı...** Fibril proteini
3. **Sekonder amiloidoza neden olan tümörler...** Renal hücreli kanser ve Hodgkin lenfoma
4. **Amiloidin biriktiği tümörler...** Tiroid medüller kanseri, undiferansiye mide kanseri, prolaktinoma, insülinoma
5. **Tiroid medüller kanserinde hangi amiloid birikir...** Prokalsitonin
6. **Diyalize bağlı amiloidozda amiloid en çok nerede birikir...** Eklem
7. **Ailevi nöropatide hangi amiloid birikir...** Transtiretin
8. **Sago dalağı ve lardeceous dalak hangi maddenin birikmesine bağlı oluşur...** Amiloid
9. **Amiloid kalpte ilk nerede birikir...** Subendokard
10. **Amiloid böbrekte ilk nerede birikir...** Glomerül
11. **Amiloid karaciğerde ilk nerede birikir...**Disse aralığı
12. **Amiloid proteinine ait özelliklerden hangisi, polarize ışıkta birefrenjans görünümü sağlar...** Çapraz Beta pili tabakası



ONARIM: HÜCRE YENİLENMESİ, FİBROZİS ve YARA İYİLEŞMESİ

REJENERASYON

1. **Aşağıdaki hücre tiplerinden hangisi sürekli bölünen (labil) hücreler grubunda yer almaz?** (Nisan 2008)

A) Ağız mukozası epiteli
B) İnce bağırsak mukozası epiteli
C) Karacier parankimi hücreleri
D) Safra kanalları epiteli
E) Kemik iliği hücreleri

Doğru cevap: C

Çok sık sorulan, hücrelerin bölünme kapasitelerinin bilinmesinin istendiği çok klasik bir TUS bilgisi.

Rejenerasyon Kapasitelerine Göre Vücuttaki Hücre Grupları

1- Labil (sürekli bölünen) hücreler:
- **Skuamöz epitel: Deri, oral kavite, vagina, serviks uteri epiteli**
- **Küboidal epitel: Pankreas, tükürük bezi, safra kanalları gibi ekzokrin organ duktusları, uterus-tuba-endoserviks epiteli, GIS trakt epiteli,**
- **Mesane değişici epiteli**
- **Kemik iliği hücreleri**

2- Stabil sessiz hücreler: Gerekli durumlarda çoğalırlar. Genellikle G0'da bulunurlar. Stimulus oluşursa G1'e girerler.
Parankimal epitel: Hepatositler, renal parenkim hücreleri, pankreas parenkim hücreleri. Mezenkimal hücreler: Düz kas hücresi, fibroblastlar. kondrositler, osteositler, vasküler endotel.

3- Bölünmeyen (permanent) hücreler: Mitotik aktivitelerini intrauterin dönemde tamamlanmış olup postnatal hayatta bölünmezler.
- Nöronlar
- Çizgili kas hücreleri
- Kalp kası hücreleri

** **Labil hücreler mitoz yaparak rejenerasyon ile iyileşirler.**

** **Permanent hücreler skar dokusu oluşturarak iyileşirler.**

Sıkça ipucu olarak belirttiğimiz gibi organların **döşeyici epitelleri ve kemik iliği hücreleri,** sürekli bölünen labil hücrelerdir. Organları oluşturan **parenkimal ve mezenkimal** hücreler stabil (sessiz) hücrelerdir. **Çizgili kas, kalp kası ve nöron hücreleri** hiçbir zaman bölünemeyen (permanant) hücrelerdir.

2. **Aşağıdakilerden hangisinin kendini yenileme yeteneği en düşüktür?** (Eylül 2001)

A) Hematopoetik hücreler
B) Bağırsak epitel hücreleri
C) Böbrek tübülüs epiteli
D) İskelet kası
E) Fibroblastlar

Doğru cevap: D

1. sorunun açıklamasına bakınız.

3. **Aşağıdaki hücre tiplerinden hangisinde rejenerasyon yeteneği kaybolmuştur?** (Eylül 87)

A) Epidermis hücreleri
B) Miyokart hücreleri
C) Karaciğer hücreleri
D) Lenfoid hücreler
E) Fibroblastlar

Doğru cevap: B

1. sorunun açıklamasına bakınız.

4. **Aşağıdaki molekül tiplerinden hangisi etkisini tirozin kinaz reseptörleri üzerinden gösterir?** (Nisan 2012)

A) Epitelyal büyüme faktörü
B) Sitokinler
C) Kemokinler
D) Östrojen
E) Parathormon

Doğru cevap: A

Eskiden biyokimya ve farmakolojide çıkan şimdi ise patolojide gelen detay reseptör sorusu. Bu soru hangi hormon veya sitokinin hangi reseptör üzerinden etki ettiğini sormaktadır.

Büyüme faktörleri **intrensek tirozin kinaz aktivitesi olan** reseptöre bağlanarak etki gösterir. EGF, TGF alfa, HGF, PDGF, VEGF, FGF, C-KİT ligand ve insülin bu reseptörler üzerinden etki eder.

Sitokinler **intrensek tirozin kinaz aktivitesi olmayan** reseptörlere bağlanarak etki ederler ve JAK/STAT yolunu uyarırlar. İnterlökinler, interferonlar, eritropoetin, büyüme hormonu ve prolaktin bu reseptör üzerinden etki ederler.

Steroid hormonlar (östrojen), D vitamini ve retinoidler **nükleus reseptörlerine bağlanırlar ve ligand bağımlı transkripsiyon faktörlerini** uyarırlar.

Parathormon ve kemokinler ise **G protein kenetli reseptörler** üzerinden etki ederler. Bu reseptörler üzerinden etki eden diğer maddeler ise vazopressin, seratonin, histemin, adrenalin, noradrenalin, kalsitonin, glukagon, kortikotropin ve rodopsindir.

5. Aşağıdaki kansere ilişkin genlerden hangisinin ürünleri hücrede sinyal iletimini etkiler? (Nisan 2009)

A) p53
B) EGF reseptörü
C) RAS
D) BRCA
E) APC

Doğru cevap: C

Bu soruda genleri ve etki mekanizmalarını bilip bilmediğiniz sorgulanmaktadır. Ayrıca rejenerasyon üzerine etki eden tetikleyici ya da inhibe edici faktörlerin tamamı TUS'ta sorulur.

RAS en çok kullanılan protoonkogendir. Büyüme faktör reseptörü uyarıldığı zaman RAS proteini uyarılır. RAS RAF-1 genini uyarır, o da sitoplazmadaki MAP kinaz enzimini uyararak uyarı nükleusa gelir ve transkripsiyon faktörleri kodlanır. **RAS açıkça sinyali aktiflemektedir.**

P53, en sık kullanılan tümör süpresör gendir. G1-S geçişini bloke eder ve aynı zamanda apoptozdan sorumludur.

EGF reseptörü (Erb-B1, erb-B2 olarak bilinir), aktivasyonunda maligniteye neden olabilen bir protoonkogendir.

BRCA, bir tümör süpresör gendir. DNA onarımını sağlar.

APC/beta catenin yolu: Embriyogenezde ve hematopoetik sistem hücrelerinin farklılaşmasında WNT reseptörü rol oynamaktadır. Bu reseptör uyarılınca sinyal sitoplazmadaki beta-Catenin genine gider. Normalde bu gen bir tümör süpresör gen olan APC ile bağlıdır. Uyarı gelince APC-beta-catenin kompleksi ayrılır ve catenin uyarıyı nükleusa götürür. APC bozulursa B-catenin istemsiz olarak nükleusa uyarıyı yansıtır ve neoplazi meydana gelir. Görüldüğü gibi APC geni B-catenini bağlayarak sinyali inhibe etmektedir.

B-catenin APC'nin bir ürünü değildir. B-catenin şıklarda olsaydı o da doğru olurdu. Soruda 'hangisinin ürünleri' olarak sorulmaktadır. Ras (sitoplazmaya) ve B-catenin (nükleusa) sinyal iletiminde rol oynamaktadır. Bu nedenle çeldiriciye dikkat etmek gerekir.

"RAS Etki Mekanizması" başlıklı şekile bakınız.

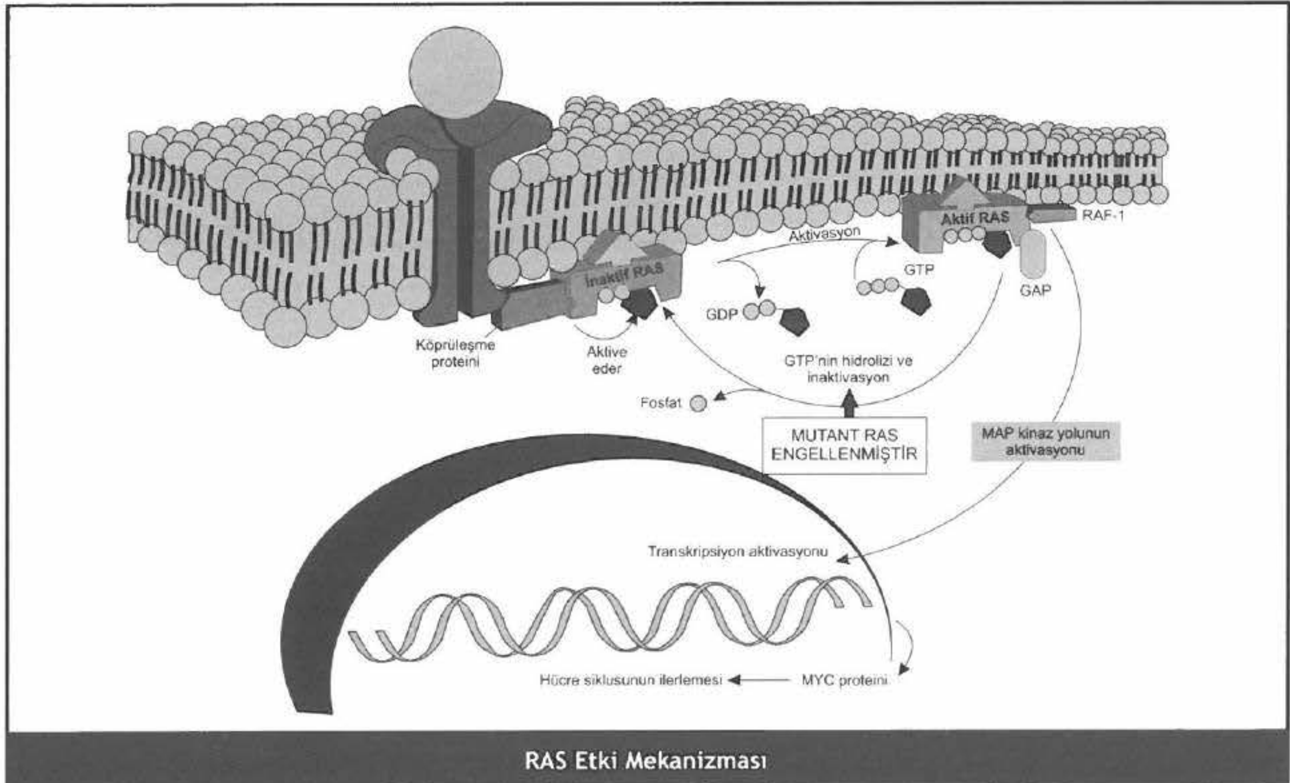
6. Aşağıdaki proteinlerden hangisinin fosforilasyonu hücre siklusunun ilerlemesinde önemli rol oynar? (Nisan 2008)

A) RAS proteini
B) Retinoblastoma proteini
C) p53 proteini
D) Vasküler endotelyal büyüme faktörü
E) İnterlökin-1

Doğru cevap: B

Son zamanların flaş konusu olan ve her bir sınavda soru sorulan hücre çoğalması ve neoplazi konusundan bir soru tipi. Bir önceki sorunun aksine bu kez hücre siklusunun ilerlemesinde rol oynayan bir süpresör gendeki düzenlenme sorulmaktadır.

Retinoblastoma (Rb) proteini bir tümör süpresör gendir. Normal hücre bölünmesinde **G1 → S geçişini** kontrol eder ve süpressör gen olduğu için bu geçişi



RAS Etki Mekanizması

inhibe eder. **Rb geni fosforilllendiği zaman inaktive olan bir gen**dir. Bu gen inaktif olduğu zaman ise **G1 → S geçişi üzerindeki inhibisyon** kalkar ve hücre siklusu ilerler.

RAS proteini, sinyal iletimi ve sekonder mesaj oluşumundan sorumlu bir protoonkogendir.

P53 proteini, bir tümör süpresör gendir. Defektinde **Li-fraumeni** sendromu ortaya çıkar. Birçok organda kanser oluşumu ile ilgilidir.

Vasküler endotelyal büyüme faktörü: Anjiogenezdeki endotel hücre proliferasyonundan sorumludur.

İnterlökin-1: İnflamasyon kaskadında makrofajlardan salınan ve CD4 (+) T hücrelerini aktive eden bir sitokindir.

"Hücre Siklusu" başlıklı şekile bakınız.

7. Siklin bağımlı kinaz inhibitörlerinden biri olan p27 (CDKN1B), hücre siklusu kontrol noktalarından G2-M noktasında aşağıdakilerden hangisini inhibe eder? (Eylül 2016 Orijinal)

A) Siklin D-CDK4
B) Siklin D-CDK6
C) Siklin A-CDK2
D) Siklin B-CDK1
E) Siklin A-CDK1

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıda verilen moleküllerden hangisi G2-M geçişi sırasında görev alan siklin B- siklin bağımlı kinaz (CDK) 1'i inhibe eder? (Eylül 2016 BENZERİ)

A) p15 B) p16 C) p18 D) p19 E) p27

Doğru cevap: E

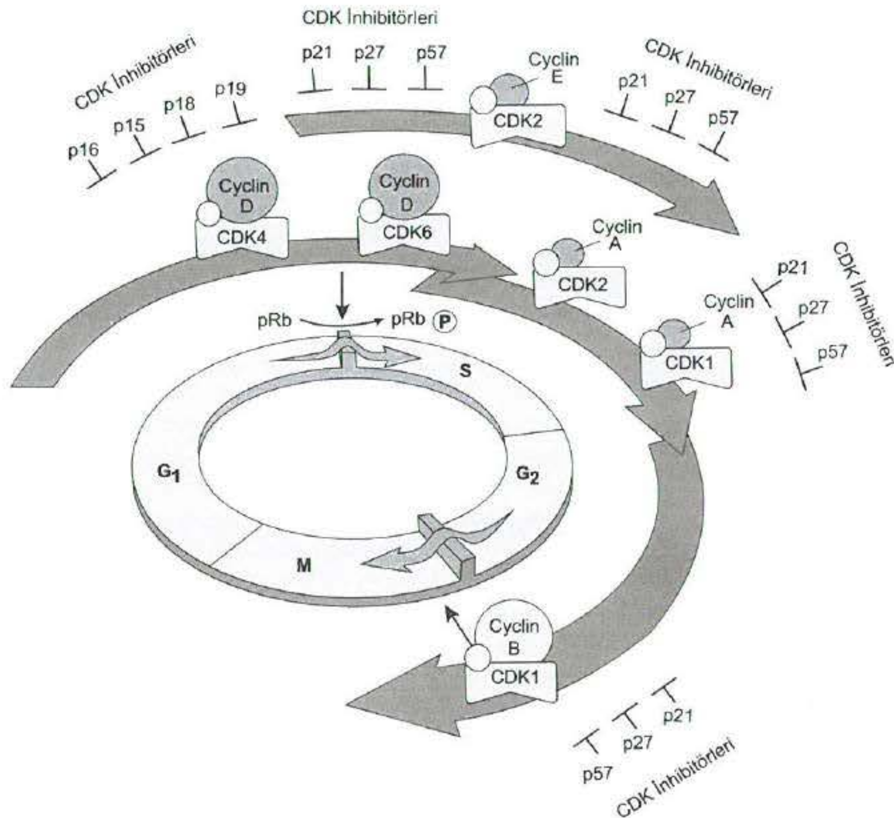
"Hücre Siklusu" başlıklı şekile bakınız.

Hücre siklusu ve siklinlerle ilgili dikkat gerektiren zor bir bilgi sorusu. Sorunun en önemli yeri, p27 tüm CDK'ları inhibe etmekle birlikte soruda G2-M noktasındaki inhibisyonun sorulduğudur. Bu tarz moleküler nitelikli sorular artık TUS'un gözde sorularından..

Siklin bağımlı kinaz inhibitörlerinden p16, p15, p18 ve p19 sadece siklin D'ye bağlı olan CDK4'ü inhibe ederken; p21, **p27** ve p57 **tüm CDK'ları** inhibe eder. Burada dikkat edilmesi gereken nokta ise p27'nin hücre siklusu kontrol noktalarından G2-M noktasında inhibe ettiği molekülün sorulmasıdır. P27, G2-M noktasında son oluşan siklin olan siklin B ve buna bağlı olan CDK1'i inhibe eder. Cevap sorunun içinde verilmiş aslında: CDKN1B (CDKN: siklin bağımlı kinaz inhibitörü, 1: CDK1, B: siklin B)

Siklin D-CDK4 ve Siklin D-CDK6, hücre siklusunun G1-S aşamasında inhibe edilir.

Siklin A-CDK2 ve Siklin A-CDK1 hücre siklusunun S aşamasında inhibe edilir.



Hücre Siklusu

8. Aşağıdakilerden hangisi hücre içi sinyal yolu inhibisyon yapan süpresör baskılayıcı genlerden biridir? (Nisan 2014 Orijinal)

A) APC
B) RET
C) BRAF
D) Siklin-D
E) KRAS

Doğru cevap: A

***Hangisi tümör süpresör gen, hangisi protoonkogen?* APC beta catenin'i bağlayarak sinyal iletimini bloke eder. BRAF, RET, Siklin-D ve KRAS protoonkogendir.**

APC, beta-katenine bağlanarak aktivasyonunu engeller, böylece hücre bölünmesi durur.

Önemli genlere ait bazı örnekler:

Protoonkogenler:

- ERB
- RET
- KIT
- RAS
- ABL
- BRAF
- JAK
- NOTCH-1
- MYC
- SİKLİN
- Beta Katenin

Tümör süpresör genler:

- APC
- NF
- PTCH
- PTEN
- SMAD
- RB
- VHL
- P53
- RB

"Önemli Tümör Süpresör Genler ve Özellikleri" ve ***"Onkogenler, Aktivasyon Şekilleri, İlişkili Tümörler"*** başlıklı tablolara bakınız.

9. Aşağıdakilerden hangisi normal durumdaki genomdan zedelenmeyi saptayarak hücre DNA'sı onarımı veya apoptozu başlatır? (Nisan 2001)

A) Rb
B) Myc
C) Ras
D) P53
E) Erb-B2

Doğru cevap: D

Yine bir gen-fonksiyon sorusu. TUS'un en kemikleşmiş konularından biridir.

Genetik hasarla esas olarak 3 tür regülatör gen etkilenir;

1- Programlı hücre ölümü veya **apoptozu düzenleyen genler**

2- Büyümeyi uyaran **protoonkojenler**

3- Büyümeyi inhibe eden **tümör süpresör genler**

DNA onarım genleri, diğer genlere bağlı ölümcül olmayan hasarı onarmak için organizmayı etkileyerek indirekt olarak hücrenin çoğalmasını veya yaşamasını düzenler. DNA onarım genlerindeki yeteneksizlik genomda yaygın mutasyona zemin hazırlar ve neoplastik değişiklikler ortaya çıkartır.

P53 geni, 17. kromozomda yer alır. Genetik olarak hasara uğramış hücrelerde P53 geninin kodladığı proteinde artış olur. Biriken bu **P53 proteini DNA'ya bağlanır** ve **hücre bölünmesini G1 fazında durdurur.** Bu reversibl'dir DNA bu sırada tamir edilir, edilmezse apoptoz indüklenir ve hücre temizlenir (hücre ölümü gerçekleşir). P53 genine bu yüzden gen gardiyanı veya moleküler polis gibi adlar da verilir. Spinal musküler atrofiler, iskemiler ve nörodejeneratif hastalıklarda artmış apoptoz izlenir. **Kromatin kondansasyonu** apoptozun en **karakteristik** bulgusudur. Bu konu patoloji çalışmalarında oldukça güncel bir konu olduğu için, bu alanda yeni, sansasyonel gelişmeler olursa soru olarak karşınıza çıkabilir.

- Bax ve P53 apoptoza yardımcı genler.
- Bcl - 2 ve Bcl-XL antiapoptotik gen.

Apoptozda;

- Çekirdek kromatini koyulaşıp, büzüşür.
- Sitoplazma koyu pembe bir hal alır.
- Çekirdek bir tarafa çekilir.
- Parçalanan kromatin içeriğini saran sitoplazmik tomurcuklar oluşur.

Protoonkogenler: Onkogenler normal hücrelerin büyüme gelişme ve çoğalmasını **"Onkoprotein"** adı verilen protein ürünlerini kodlayarak sağlayan genlendir. Bunu büyüme faktörleri, sinyal iletim proteinleri, nükleer regülatör proteinler, hücre siklüs regülatörleri gibi değişik mekanizmalarla yaparlar İşte bu protoonkogenler de oluşacak bir mutasyon hücrenin normal kontrol mekanizmalarından bağımsız kendi başına çoğalabilecek bir konuma gelmelerine neden olur, yani artık bunlar **onkogen** olmuştur.

Tümör supressör genler: Tümör supressör genler, protoonkogenlerin aksine hücre proliferasyonunu çeşitli mekanizmaları kullanarak engeller. Yani bunların mutasyonu sonucu neoplastik transformasyon kaçınılmazdır.

Ayrıca protoonkogenlerde **tek bir allelin** mutasyonu neoplazi gelişimi için yeterlidir. Tümör süpressör genlerde ise protoonkogenlerin aksine **iki allelin** birden mutasyonu neoplazi gelişimi için şarttır. Bir protoonkogen olan **RET** mutasyonu sonucu **MEN IIA ve MEN IIB** oluşur ve bunlar hatırlanacağı gibi OD geçişlidir. Fakat **retinoblastom geni** bir tümör supressör gendir ve retinoblastom oluşabilmesi için (ister ailevi, ister sporadik olsun) iki allelinde defektif olması gerekir.

Önemli Tümör Süpresör Genler ve Özellikleri				
Gen	**Protein**	**Fonksiyon**	**Ailevi sendrom**	**Sporadik kanser**
Mitojenik Sinyal Yolu İnhibitörleri				
APC	Adenomatöz polipozis koli proteini	WNT sinyal inhibitörü, adezyon, embriyolojik gelişimde hücre polaritesi	Ailevi kolon polibi ve kanserleri	Kolon, mide, pankreas kanserleri, melanom
NF1	Nörofibromin-1	RAS/MAPK sinyal inhibitörü	Nörofibromatozis Tip 1	Nöroblastom, juvenil myeloid lösemi
NF2	Merlin	Hücre iskelet stabilizatörü, hippo sinyal yolağı	Nörofibromatozis Tip 2	Schwannoma, meningioma
PTCH	Patched	Hedgehog sinyal inhibitörü	Gorlin sendromu	Bazal hücreli kanser, medülloblastom
PTEN	Fosfataz ve tensin homoloğu	PI3K/AKT sinyal inhibitörü	Cowden sendromu	Çeşitli kanserler, özellikle karsinom ve lenfoid tümörler
SMAD2, SMAD4	SMAD2, SMAD4	TGF beta sinyal yolağı kompanenti, MYC ve CDK4 ekspresyon temsilcisi, CDK inhibitör ekspresyon uyarcısı	Juvenil polip	Sıklıkla kolon ve pankreas kanseri
Hücre siklus inhibitörleri				
RB	Retinoblastom proteini	G_1/S geçiş durdurucusu	Ailevi retinoblastom sendromu	Retinoblastom, osteosarkom, meme kanseri, kolon ve akciğer kanseri
CDKN2A	p16/INK4a ve p14/ARF	p16: CDK inhibitörü, p14: p53'ün indirekt aktivatörü	Ailevi melanom	Pankreas, meme ve özofagus kanseri, melanom, bazı lösemiler
Metabolizma ve Anjiyogenez İnhibitörleri				
VHL	Von Hippel Lindau (VHL) protein	Hipoksi ile indüktenen transkripsiyon faktör inhibitörü (örnek HIF1 alfa)	Von Hippel Lindau sendromu	Renal hücreli kanser
STK11	Karaciğer kinaz B1 (LKB1) vaya STK11	AMPK kinaz ailesi aktivatörü, enerji ve besin seviyeleri azaldığı zaman hücre büyümesini durdurur.	Peutz-Jeghers sendromu	Çeşitli kanserler
SDHB, SDHD	Süksinat dehidrojenaz kompleks subünit B ve D	TCA siklusu, oksidatif fosforilasyon	Ailevi paraganglioma, ailevi feokromositoma	Paraganglioma
İnvazyon ve Metastaz İnhibitörü				
CDH1	E-cadherin	Hücre adezyonu, hücre motilite inhibisyonu	Ailevi mide kanseri	Mide kanseri, lobüler meme kanseri
Genomik Stabilite Etkinleştiricisi				
TP53	p53 protein	Hücre siklus durdurucusu, apoptozis	Li-Fraumeni sendromu	Birçok kanser
DNA Tamir Faktörleri				
BRCA1, BRCA2	Meme kanseri - 1 ve Meme kanseri - 2	DNA kırık onarımı	Ailevi meme ve over kanseri, erkek meme kanseri, kronik lenfositik lösemi (BRCA-2)	Nadir
MSH2, MLH1, MSH6	MSH2, MLH1, MSH6	DNA yanlış eşleşme onarımı	Ailevi non-polipozis kolon kanseri	Kolon ve endometrium kanseri
Bilinmeyen Mekanizmalar				
WT1	Wilms tumor-1 (WT1)	Transkripsiyon faktörü	Ailevi Wilms tümörü	Wilms tümörü, bazı lösemiler
MEN1	Menin	Transkripsiyon faktörü	Men-1 sendromu	Hipofiz, paratiroid ve pankreas endokrin tümörleri

Onkogenler, Aktivasyon Şekilleri, İlişkili Tümörler

Kategori	Protoonkogen	Aktivasyon Şekli	İlgili Tümör
Büyüme faktörleri			
PDGF-B ZİNCİRİ	PDGF-B	OE	Astrositom
FGF	HST-1 FGF-3	OE AMP	Osteosarkom Mide kanseri Meme kanseri Mesane kanseri Melanom
TGF-α	TGF-α	OE	Astrositom
HGF	HGF	OE	Tiroid kanseri, Hepatosellüler kanser
Büyüme faktör reseptörleri			
EGF RESEPTÖR AİLESİ	ERB-B1 (EGFR)	Mutasyon	Akciğer adenokanseri
	ERB-B2 (HER)	AMP	Meme kanseri
FMS benzeri tirozin kinaz 3	FLT-3	NM	Lösemi
Nörotrofik faktör reseptörü	RET	NM	MEN 2A-B, ailesel tiroid medüller kanseri
PDGF reseptör	PDGFRB	OE, TL	Gliomlar, lösemi
KIT ligand reseptörü	KIT	NM	Gastrointestinal stromal tümör, seminom, lösemi
ALK reseptörü	ALK	TL, füzyon gen formasyonu, NM1	Akciğer adenokanseri, bazı lenfomalar, nöroblastom
Sinyal iletim proteinleri			
GTP bağlayanlar	K-RAS	NM	Kolon, akciğer, pankreas kanseri
	H-RAS	NM	Mesane ve böbrek tümörleri
	N-RAS	NM	Melanom, hematolojik maligniteler
	GNAQ	NM	Üveal melanom
	GNAS	NM	Hipofiz adenomu, endokrin tümörler
Non-reseptör tirozin kinaz	ABL	TL NM	KML ALL
RAS sinyal transdüksiyonu	BRAF	NM, TL	Melanom, lösemi, kolon kanseri
NOTCH sinyal transdüksiyonu	NOTCH-1	NM, TL, gen rearanjmanı	Lösemi, lenfoma, meme kanseri
JAK/STAT sinyal transdüksiyonu	JAK2	TL	Myeloproliferatif hastalıklar, ALL
Nükleer Regülatör Proteinler			
Transkripsiyon aktivatörleri	MYC NMYC	TL AMP	Burkit lenfoma Nöroblastom
Hücre Siklus Regülatörleri			
Siklinler	Siklin D1	TL	Mantle hücreli lenfoma, multiple miyelom
		AMP	Meme ve özofagus kanseri
Siklin dependent kinaz	CDK 4	AMP-OE	Glioblastom, melanom, sarkom

OE: Overexpresyon, AMP: Amplifikasyon. NM: Nokta mutasyon. TL: Translokasyon

P53'ün fonksiyonları

Hücre bölünmesini durdurmak	DNA hasarı olan hücrenin çekirdeğinde P_{53} artış gösterir ver CDK'ları etkisizleştiren P21 proteinini kodlar.
DNA onarımı	P53 DNA onarımı yapan genleri aktive eder.
Apoptoz	Hücrede DNA hasarı onarılamayacak kadar ağır ise P53 bax genini aktive eder. Bax hasarlı hücreyi apopitozis ile öldürür.
Tümör anjiyogenezisi inhibisyonu	Trombospondin-1: *tümör hücrelerinde P_{53} tarafından kodlanan ve anjiyogenezisi inhibe eden bir moleküldür.*

10. **DNA tahribi olduğunda p53 proteini, aşağıdaki moleküllerden hangisi aracılığı ile hücre siklusunu G1 fazında durdurarak tamir mekanizmasını başlatır?** (Nisan 2012)

A) Retinoblastom proteini
B) Siklin bağımlı kinaz 4
C) Siklin D
D) Siklin bağımlı kinaz inhibitörü p21
E) Büyüme faktörleri

Doğru cevap: D

P53'ün fonksiyonlarını ezbere bilmeliyiz.

P53 proteini en sık kullanılan tümör süpresör gendir. Bu gen siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan **p21 proteini**ni arttırarak etki eder.

Retinoblastom proteini G1 -S fazını durduran tümör süpresör gendir. Fosforillenirse çalışmaz.

Siklin bağımlı kinaz 4 siklin D'ye bağlanarak G1- S geçişini sağlar.

Büyüme faktörleri hücrenin mitoza girmesindeki ilk basamaktır. Yani hücreyi uyarırlar.

11.

I. Hücre siklusunu G_2/M kontrol noktasında durdurur.
II. Proapoptotik genlerin transkripsiyonunu baskılar.
III. DNA tamir genlerinin transkripsiyonunu tetikler.

DNA hasarı sonrası sentezlenen p53 proteini yukarıdaki olaylardan hangilerini gerçekleştirir? (Ağustos 2017 Orjinal)

A) Yalnız I
B) Yalnız III
C) I ve III
D) II ve III
E) I, II ve III

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdakilerden hangisi p53 geninin özelliklerinden biri <u>değildir</u>?** (Ağustos 2017 BENZERİ)
>
> A) Hücre siklusunu hem G1-S, hem de G2-M aşamasında durdurabilir
> B) Mitotik siklusu p21 proteini üzerinden durdurur
> C) Bax üzerinden apoptozise neden olur
> D) DNA tamirini indükleyebilir
> E) Protoonkogendir
>
> ***Doğru cevap: E***

P53 geninin tüm özelliklerini detaylıca soran bir soru.

- P53 geni bir tümör süpresör gendir, protoonkogen değil.
- P53 geni p21'i arttırarak hem G1-S, hem de G2-M aşamalarını durdurur.
- P53, 17. kromozomda kodlanır.
- P53 mutasyonunda Li-Freumeni sendrou ortaya çıkabilir.
- Bax genini uyararak apoptozu tetikleyebilir.

Şimdi p53'ün fonksiyonlarını bir kez daha hatırlayalım:

P53'ün fonksiyonları	
Hücre bölünmesini durdurmak	**DNA hasarı olan hücrenin çekirdeğinde P_{53} artış gösterir ver CDK'ları etkisizleştiren** P21 proteinini kodlar.
DNA onarımı	**P53 DNA onarımı yapan genleri aktive eder.**
Apoptoz	**Hücrede DNA hasarı onarılamayacak kadar ağır ise P53 <u>bax genini</u> aktive eder.** Bax hasarlı hücreyi apopitozis ile öldürür.
Tümör anjiyogenezisi inhibisyonu	Trombospondin-1: ***tümör hücrelerinde P_{53} tarafından kodlanan ve anjiyogenezisi inhibe eden bir moleküldür.***

Kök Hücrelerin Bulunduğu Yerler

- **Kemik iliği:**
  - o **Hematopoetik kök hücre:** Kemik iliği, umbilikal kord kanı ve sitokinlerle indüktenerek periferik kandan elde edilir.
  - o **İlik stromal hücre:** Kondrosit, osteoblast, adiposit, miyoblast ve endotel hücre prekürsörüne dönüşebilirler.
- **Karaciğer: Oval** hücrelerdir. Hering kanalında bulunurlar.
- **Beyin (Nöral kök hücre):** Nöron, astrosit ve oligodendrositlere dönüşebilirler. Subventriküler bölge ve hipokampüsün dentate gyrus'unda bulunurlar.
- **Deri:** Kıl follikülü çıkıntısı, epidermiste interfoliküler bölgede, sebase glandlarda bulunurlar.
- **İntestinal epitel:** Kripttlerde bulunurlar. Paneth hücrelerinin üstünde, kript tabanında bulunurlar.
- **İskelet ve kalp kası: Satellit** hücrelerdir. Miyositlerin bazal laminasında bulunurlar.
- **Kornea: Limbal kök** hücrelerdir.

Rejenerasyon İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Vücutta kök hücrelerin bulunduğu yerler...** Kemik iliği, karaciğer, beyin, deri, intestinal epitel, iskelet ve kalp kası, kornea
2. **Karaciğerin kök hücresi...** Oval hücre
3. **İntestinal epitel kök hücresi nerede bulunur...** kript tabanında
4. **İskelet ve kalp kası kök hücresi...** satellit hücre
5. **Kornea kök hücresi...** limbal kök hücre
6. **ATP sentezinin gerçekleştiği hücre siklüs fazları...**G1 ve G2
7. **İntrinsik tirozin kinaz aktivitesi olmayan reseptörlere bağlanarak JAK-STAT yolunu uyaranlar...**GH, Prolaktin, İnterlökin, İnterferon, EPO
8. **DNA transkripsiyonu sırasında sentezlenen nükleer proteinler...**Myc, fos, jun
9. **İntrinsik tirozin kinaz aktivasyonu ile hücre içi sinyal iletiminde görev alan proteinlerin oluşum sırası...**Ras- MAP kinaz- Myc /fos/ jun
10. **Normal hücre bölünmesi aşamaları...** Ligand-reseptör bağlanması, reseptör aktivasyonu, sinyal iletimi ve sekonder mesajcılar, DNA transkripsiyonu, hücre siklusu ve siklinler
11. **Siklinlerin oluşum sırası...** D,E,A,B
12. **G1-S geçişini hangi moleküller kontrol eder...** Siklin D ve E geçisi sağlar. P53 ve Rb ise bu geçişi durdurur.
13. **Tüm siklin bağımlı kinazları inhibe eden faktörler...** p21-27-57
14. **p16,p15,p 18 ve p19 sadece siklin D'ye bağlı olan CDK (siklin bağımlı kinaz) 4'ü inhibe eder.**
15. **P 53 hangi geni uyararak DNA tamirini başlatır...** GADD45
16. **GADD54 geni uyarımı sonucunda DNA tamiri yapılan bir hücrede hangi gen ile p53 inhibe edilir ve yeniden mitoz başlar...** MDM

EKSTRASELÜLER MATRİKS VE HÜCRE-MATRİKS ETKİLEŞİMLERİ

1. Aşağıdakilerden hangisi hücre adezyonunda görev alan moleküllerden biri değildir? (Eylül 2012)

A) İmmünoglobul
B) Kaderin
C) İntegrin
D) Fibrillin
E) Selektin

Doğru cevap: D

Sorunun amacı adezyon moleküllerinin neler oduğu konusundaki bilginizi ölçmektir.

İmmünoglobulin yapıdaki adezyon molekülleri PECAM (CD31) adını alır, hem lökosit membranında hem de endotelde bulunur ve transmigrasyonda etkilidir.

Kaderinler; desmozomal bağlantı birimlerinde bulunan adezyon molekülleri olup epitel hücrelerinin birbirlerine tutunmalarını sağlar.

İntegrinler (LFA-1 ve MAC-1); lökositlerin yüzeyinde bulunup bu hücrelerin endotele ve ekstrasellüler matrikse tutunmasını sağlayan adezyon molekülleridir.

Fibrillin; adezyon molekülü değildir. Ekstrasellüler matriksin fibröz yapı proteinidir.

Selektinler; endotel ve lökositlerde bulunan yuvarlanma aşamasında etkili adezyon molekülleridir.

Ekstraselüler Matriks ve Hücre-Matriks Etkileşimleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Fibröz yapı proteinleri nelerdir...** Kollajen ve elastik lifler
2. **Kollajen ile ilgili hastalıklar...** Ehlers-Danlos sendromu, Osteogenezis İmperfekta
3. **Elastik lifler ile ilgili hastalıklar...** Marfan sendromu
4. **Adeziv glikoproteinler nelerdir...** Fibronektin, laminin, integrin, selektin, kaderin, immünoglobulin yapısında hücre adezyon molekülü
5. **Proteoglikanlar nelerdir...** Dermatan sülfat, heparan sülfat, kondroitin sülfat ve hyalüronan

BÜYÜME FAKTÖRLERİ

1. Rejenerasyon ve yara iyileşmesinde keratinosit göçü, anjiyogenez, yara kontraksiyonu ve matriks depolanmasına yol açan faktör aşağıdakilerden hangisidir? (Aralık 2010)

A) Epidermal büyüme faktörü
B) Vasküler endotelyal büyüme faktörü
C) Fibroblast büyüme faktörü
D) Tümör nekrozis faktör
E) Transforme edici büyüme faktörü

Doğru cevap: C

Sorunun amacı rejenerasyon ve yara iyileşmesi sürecinde büyüme faktörlerinin fonksiyonlarının bilinip bilinmediğini sorgulamaktır.

Soru fibroblast büyüme faktörünün (FGF) özelliklerini tek tek vererek hazırlanmıştır.

Kilit veri **anjiyogenezdir.** Anjiyogenezden sorumlu en önemli iki büyüme faktörü seçeneklerde mevcuttur: **Vasküler endotelyal büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörüdür.** Soruyu kolaylaştıran bir sonraki adım **yara kontraksiyonu, matriks depolanımı ve keratinositlerin göçü gibi vasküler endotelyal büyüme faktörü ile bağdaşmayan etkiler üzerinden** doğru şıkkın **fibroblast büyüme faktörü** olduğunun saptanmasıdır.

Epidermal büyüme faktörü; keratinosit ve fibroblastlar için **mitojendir** ayrıca keratinosit migrasyonunu ve granülasyon dokusunun formasyonunu uyarır; ancak anjiyogenez üzerinde etkisi yoktur.

Vasküler endotelyal büyüme faktörü; endotel hücreleri için **mitojeniktir** ve vasküler permeabiliteyi arttırır; ancak yara kontraksiyonu, matriks depolanımı ve keratinositlerin göçü üzerinde etkisi yoktur.

Tümör nekrozis faktör; İtihap sürecinde esasen makrofajlar tarafından salınan bir madde olup IL-1 ile bir arada çalışır ve **akut iltihabın tüm aşamalarını uyarır**, kronik süreçte ise **fibrozisi** uyarır. Ancak anjiyogenezis ve keratinosit göçü üzerine etkisi yoktur.

Transforme edici büyüme faktörü; epidermal büyüme faktörü benzeri bir etkiye sahiptir ve hepatosit ve bazı epiteliyel hücrelerin replikasyonunu uyarır Anjiyogenez üzerinde etkisi yoktur.

2. Aşağıdakilerden hangisi, lenfosit aktivasyon ve fonksiyonlarını azaltarak antiinflamatuvar, fibrojenik ve immünosupresif etki yapar? (Nisan 2012)

A) Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)
B) Epitelyal büyüme faktörü
C) Transforme edici büyüme faktörü beta
D) İnterlökin-2
E) Gama interferon

Doğru cevap: C

Çok alışkın olduğumuz büyüme faktörü- fonksiyon ilişkisini soran bir soru tipi.

Transforme edici büyüme faktörü beta (TGF-beta) inhibitör bir büyüme faktörüdür. Diğer inhibisyon yapan sitokinler IL-4, IL-10, IL-13 tür.

PDGF: Düz kas için mitojeniktir. Ayrıca fibrozise katkıda bulunabilir.

Epitelyal büyüme faktörü (EGF): Epitel için mitojeniktir.

IL-2: Th1 hücreleri için proliferatif etkiye sahiptir.

Gama interferon: Th1 hücrelerinden salgılanıp makrofajları aktifleştiren sitokindir.

"Rejenerasyon ve yara iyileşmesinde yer alan büyüme faktörleri ve sitokinler" başlıklı tabloya bakınız.

Rejenerasyon ve yara iyileşmesinde yer alan büyüme faktörleri ve sitokinler

Sitokin	Sembol	Kaynak	Fonksiyonlar
Epidermal büyüme faktörü	EGF	**Aktive makrofajlar,** tükürük bezleri, keratinositler ve birçok diğer hücre	**Keratinositler ve fibroblastlar için mitojenik;** keratinosit göçünü ve granülasyon dokusu oluşumunu uyarır. **Reseptörü EGFR'dir. Erb- b1 mutasyonunda akciğer, baş-boyun, meme tümörleri ve glioblastom ortaya çıkar.**
Transforming büyüme faktörü alfa	TGF-alfa	**Aktive makrofajlar,** T lenfositler, keratinositler ve birçok diğer hücre	**EGF'ye benzer; reseptörleri aynıdır.** Hepatosit ve çoğu epitel hücresinin replikasyonunu uyarır.
Hepatosit büyüme faktörü (scatter factor)	HGF	Mezenkimal hücreler	Epiteyal, endotel hücreleri ve hepatositlerin proliferasyonu ile hücre motilitesini arttırır. **Reseptörü C-MET'tir. Renal ve tiroid papiller kanserinde bu reseptör eksprese edilir.**
Vasküler endotelyal hücre büyüme faktörü (A, B, C, D izoformları)	VEGF	Mezenkimal hücreler	**Damar geçirgenliğini arttırır; endotel hücreleri için mitojenik. VEGF-A klasik VEGF'dir. Vaskülogenez ve anjiyogenezde rol oynar.** 3 reseptörü vardır. **(VEGFR1,2,3). VEGFR-2 ana reseptördür (VEGF-A bağlanır). VEGF C ve D ise VEGFR-3'e bağlanır ve lenfanjiyogenezisten sorumludur.**
Platelet türevi büyüme faktörü (A, B, C, D izoformları)	PDGF	Trombositler, **makrofajlar,** endotel hücreleri, keratinositler düz kas hücreleri	PMN, makrofajlar, **fibroblastlar ve düz kas hücreleri için kemotaktik;** PMN, makrofajlar, **fibroblastların aktivasyonu; fibroblastlar, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri için mitojenik; MMP, fibronektin ve HA yapımını uyarır;** anjiyogenezi, yaranın model oluşumunu uyarır; integrin ekspresyonu düzenler
Fibroblast büyüme faktör 1 (asidik), -2 (bazik) ve ailesi	FGF-1-2	**Makrofajlar,** MAST hücreleri, T lenfositler, endotel hücreleri, fibroblastlar ve çeşitli dokular	**Fibroblastlar için kemotaktik; fibroblast ve keratinositler için mitojenik; keratinosit migrasyon, anjiyogenez, yara kontraksiyonunu ve matriks depolanmasını uyarır. Yara iyileşmesi, anjiyogenezis, hematopoez ve kas-iskelet kası oluşumu, akciğer matürasyonundan sorumludur.**
Transforming büyüme faktörü faktör-beta (1, 2, 3 izoformları)	TGF-beta	Plateletler, T lenfositler, **makrofajlar,** endotel hücreleri, keratinositler, düz kas hücreleri, fibroblastlar	PMNs, makrofajlar, lenfositler, **fibroblastlar** ve düz kas hücreleri için kemotaktik; **TIMP sentezini, anjiyogenezi, fibroplaziyi uyarır; MMP yapımını ve keratinosit proliferasyonunu inhibe eder;** integrin ekspresyonu ve diğer sitokinleri düzenler. **Epitel hücreleri büyümesi için inhibitör, en potent fibrojenik ajan, hipertrofik skar, sistemik skleroz ve marfan sendromunda rol oynar. Anti-inflamatuvardır.Th17 gelişimini arttırır.** TGF beta, bağ doku proteinlerinin sentezi ve depolanması için en önemli sitokindir.
Keratinosit büyüme faktörü (FGF-7)	KGF	Fibroblastlar	Keratinosit göçünü, proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyarır

HA, Hyaluronik asit; MMP, matriks metalloproteinazları; PMN, polimorf nüveli hücreler; TIMP, doku matriks metalloproteinaz inhibitörü. Scvvartz SI: Principles of Surgery. McGraw Hill, New York, 1999'dan modifiye edilmiştir.

Büyüme Faktörleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Fibrozis ve inhibisyon yapabilen büyüme faktörü...** TGF (Transforme edici büyüme faktörü)-beta
2. **En potent fibrojenik ajan... TGF-beta**
3. **Aynı reseptöre bağlanan büyüme faktörleri...** TGF-alfa, EGF (Epidermal büyüme faktörü)
4. **Perivasküler düz kas hücre proliferasyonu yapan büyüme faktörü...** PDGF (Platelet derive büyüme faktörü)

ONARIM - YARA İYİLEŞMESİ

1. **Zedelenen bir dokunun benzer parankim hücreleri ile tamirine ne ad verilir?** (Nisan 88)

A) Rezolüsyon
B) Granülasyon
C) Rejenerasyon
D) Organizasyon
E) Kontraksiyon

Doğru cevap: C

Her konuda olduğu gibi onarım konusunda da terminoloji önemlidir.

Zedelenen dokunun benzer parankim hücreleri ile tamirine **rejenerasyon** denir. Bunun için **hücrenin bölünebilme kapasitesinin olması** ve **bazal membranın sağlam olması** gerekir. Sorudaki çeldirici şıklar granülasyon ve organizasyondur. Bu durumda yarada büyük bir parankim kaybı vardır ve iyileşme skar dokusu ile meydana gelir.

Rezolüsyon, patolojik bir sürecin şiddetinin azalması, hafiflemesi veya kısmen normale dönmesidir.

Kontraksiyon, skar dokusundaki miyofibroblastlar tarafından yapılan kasılma işlemidir.

2. **İltihabi granülasyon dokusu aşağıdakilerden hangileri ile oluşur?** (Nisan 91)

A) Fibroblastlar ve kollajen
B) Kapiller damarlar ve kan hücreleri
C) Eksuda ve fibrin
D) Fibroblastlar, kapiller ve iltihap hücreleri
E) Kan, fibrin ve nötrofil lökositler

Doğru cevap: D

Terimlere dikkat !!! Granülasyon, skar ile iyileşecek bir yaranın başlangıcındaki dönemin adıdır ama akut iltihap değildir !!!

İltihabi granülasyon dokusu, fibroblastlar, artmış damar yapıları ve kronik iltihabi hücrelerden oluşur. Ödemli, yumuşak ve pembe görünümdedir.

3. **Aşağıdakilerden hangisi vaskülogenezde düz kas hücrelerinin migrasyon ve proliferatif aktivitelerini inhibe eder?** (Eylül 2013 Orijinal)

   A) Heparan sülfat
   B) Trombin
   C) Platelet kaynaklı büyüme faktörü
   D) Endotelin - I
   E) Fibroblast büyüme faktörü

Doğru cevap: A

Ateroskleroz patogenezinde damar düz kas hücrelerinin aktivatör ve inhibitörlerini sorgulayan, zor bir soru!

Platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), endotelin-1, trombin, fibroblast büyüme faktörü (FGF), gama-interferon ve interlökin-1 düz kas hücrelerini **aktive ederken**, heparan sülfat, nitrik oksid ve TGF beta **inhibe eder.**

Anjiyogenezde en önemli büyüme faktörü **VEGF' dir.** Aslında yeni damar oluşmasındaki sıra şöyledir:

- Hipoksi
- Laktat salınımı
- Hipoksi inducible factor (HIF) salınması
- VEGF salınması
- Vazodilatasyon
- Metalloproteinaz salınması
- Bazal membran parçalanması
- Endotel göçü
- Periendotelyal destek hücre göçü (perisit ve düz kas hücreleri)

Bu sırada yazanlar dolayısıyla anjiyogenez aktivatörleridir. Yeni oluşan damar frajildir.

Anjiyopoetin (anjiyogenez), PDGF (Fibroblast göçü, anjiyogenez) ve TGF-beta (kollajen sentezi) yeni oluşan damarı stabilize eder.

- **Anjiogenez inhibitörleri:** Anjiostatin, Endostatin, Vazostatin, Platelet faktör-4, TİMPs (Doku metalloproteaz inhibitörleri), SPARC, trombospondin, osteopontin ve Soluble VEGFR (Tuzak reseptör)'dür.
- **Anjiogenez aktivatörleri:** Hipoksi, HİF, anjiopoetin, VEGF, FGF

4. **Aşağıdakilerden hangisi anjiyogenezi inhibe eden faktörlerden biridir?** (Nisan 2015 Orijinal)

   A) HIF-I alfa
   B) Fibroblast büyüme faktörü
   C) Vasküler endotelyal büyüme faktörü
   D) Anjiyopoetin
   E) Trombospondin

Doğru cevap: E

Anjiyogenez son yıllarda TUS'ta, özellikle patolojide soru sorulan bölümlerden biridir ve soru genellikle hangisi anjiyogenezi durdurur hangisi uyarır tarzındadır.

Anjiyogenez; onarım bölgesinde damar endotel hücrelerinin proliferasyonu ve yeni damarların oluşumu ile karakterizedir. Yara bölgesinde 3. gün itibariyle oluşmaya başlar. Anjiyogenez oluşumunda en önemli büyüme faktörü VEGF'dir.

Anjiyogenez inhibitörleri

- Metalloproteinazlar
- Trombospondin, osteonektin gibi matriks proteinleri
- Plazminojen fragmanı anjiyostatin ya da kollajen fragmanı endostatin gibi tümör kaynaklı maddeler

Fibroblast Büyüme Faktörü, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü, Anjiyopoetinler ve HIF-1α (hypoxia inducible factor) anjiyogenez oluşumunu tetikleyici faktörlerdir.

Anjiyogenez sürecinde rol alan faktörler	
1-VEGF	- Hipokside anjiyogenezi başlatan en önemli faktördür
	- Endotel hücre migrasyon ve proliferasyonunu uyarır
	- Prematür retinopatisinde anjiyogenezi başlatan veya diyabetik hastalarda anjiyogenezi başlatarak makuler ödem nedeni olan ajandır
	- VEGF-A: Tümörler ve doku hasarında anjiyogenezi başlatan
	- VEGF-B ve PIGF: Embriyoda damar gelişimini sağlarlar
	- VEGF-C ve VEGF-D: Lenfanjiogenez ve anjiyogenezde rol alırlar
2-FGF	- FGF-1; asidik
	- FGF-2; bazik
	- FGF-2, anjiyogenezisin oluşumunda VEGF ile beraber en önemli faktörlerden birisidir
3-Anjiyopoietinler	- Ang1
	- Ang2
	- Yeni damar oluşumunda, özellikle yeni damarların yapısal matürasyonunda rol oynarlar
	- Yeni oluşan damarlar perisitler, düz kas hücreleri ve konnektif doku depolanımı ile matürleşirler
	- Ang1'in endotel hücre yüzeyindeki intrensek tirozin kinaz reseptörüne bağlanmış haline Tie2 adı verilir.
4-PDGF	Damar düz kas hücre proliferasyonunu uyarır

Bu tabloda bulunmayan ve şıklar arasında bulunan tek şey HIF-1alfa'dır. Bu molekül von Hippel Lindau hastalığında bozulan ve HIF-1 alfa bozulması sonucu hücre içi oksijen konsantrasyonunun algılanamaması nedeni ile kontrolsüz anjiyogenez ve eritropoetin üretiminin başlangıcına neden olan moleküldür.

Dolayısı ile HIF-1alfa anjiyogenezi uyarır.

Bu tarz sorular için kullanılması gereken liste aşağıda verilmiştir.

Onarım: Hücre Yenilenmesi, Fibrozis ve Yara İyileşmesi

Anjiyogenezin endojen regülasyonu	
Inhibitörler	**Mekanizma**
sVEGFR-1 and NRP-1	VEGF-B ve PIGF için tuzak reseptör
TSP-1 ve TSP-2	Endotel hücre göçü, proliferasyonu ve adezyon inhibisyonu
Anjiyostatin ve ilişkili moleküller	Endotel hücre apoptozisi, hücre proliferasyon inhibisyonu
Endostatin	Endotel hücre inhibisyonu
Vasostatin, calreticulin	Endotel hücre inhibisyonu
Platelet faktör-4	VEGF ve FGF bağlanmasını inhibe eder
TIMP ve CDAI	Endotel hücre inhibisyonu
Meth-1 ve Meth-2	
IFN-α, -ß ve -γ, CXCL10, IL-4, -12 and -18	Endotel hücre, bFGF downregülasyonu
prothrombin (kringle domain-2), antithrombin III fragment	Endotel hücre inhibisyonu
prolaktin	VEGF inhibisyonu
VEGI	Endotel hücre inhibisyonu
SPARC	VEGF inhibisyonu
Osteopontin	İntegrin sinyalini inhibe eder
Maspin	Proteaz inhibisyonu

Anjiyogenezin eksojen regülasyonu	
Inhibitorler	**Mekanizma**
IFN-α	Anjiyogenez stimülatörlerini baskılar, endotel hücre migrasyonunu inhibe eder
IL-12	Anjiyogenez inhibitörlerini stümüle eder
platelet factor-4	Anjiyogenez inhibitörlerini stümüle eder
suramin	
SU5416	
Trombospondin	
VEGFR antagonistleri	
Anjiyostatik steroidler + heparin	Bazal membran yıkılmasını inhibe eder
Kıkırdak Kaynaklı Anjiogenenez İnhibitör Faktör	
Matriks metalloproteinaz İnhibitörleri	
2-methoxyestradiol	Endotel hücrelerinin proliferasyonunu ve göçünü inhibe eder, apoptozisini aktifeştirir
Tecogalan	Endotel proliferasyonunu inhibe eder
Tetrathiomolybdate	Bakır şalasyonu yaparak damar büyümesini engeller
Thalidomide	Endotel proliferasyonunu inhibe eder
aαVB3 inhibitorleri	Endotel hücre apoptozisini indükter
Linomide	Endotel hücre migrasyon inhibisyonu
Ranibizumab	VEGF antagonisti

devamı →

Anjiyogenezin eksojen regülasyonu	
Inhibitorler	**Mekanizma**
Bevacizumab	VEGF inhibisyonu
Itraconazole	VEGFR fosforilasyonu, glikolizasyonu, mTOR sinyali, endotel hücre proliferasyonu, hücre göçü, lümen oluşumu and tümör ile ilişkili anjiyogenezi inhibe eder
Carboxyamidotriazole	Endotel hücre proliferasyon inhibisyonu
TNP-470 (an analog of fumagillin)	
CM101	İmmün sistem aktivasyonu

5. Yara iyileşmesinin onarım fazında aşağıdakilerden hangisinin rolü yoktur? (Eylül 97)

A) Fibroblast
B) Düz kas hücreleri
C) Makrofaj
D) Endotel hücreleri
E) Epitel

Doğru cevap: B

Yara iyileşmesinin basamakları ve bu basmaklarda yer alan hücreler iyi bilinmelidir.

Yara iyileşmesinde 24 saat içinde insizyon yerinde fibrin tıkaç içinde nötrofil göçü olur. Kesi kenarında epidermis bazal tabakası mitozla çoğalarak kalınlaşır. 24-48 saat içinde epitel hücreleri kenarlardan içe doğru göç eder. 3. gün nötrofillerin yerini makrofajlar alır.

Granülasyon dokusu insizyon mesafesini invaze etmeye başlar. Kollajen lifler görülmeye başlar.

5. gün insizyon mesafesi granülasyon dokusuyla dolar ve neovaskülarizasyon ve fibroblast üretimi devam eder, ödem azalır. Birinci ay sonunda skar epidermisle örtülü iltihapsız bağ dokudur. Sekonder yara iyileşmesinde primerden farklı olarak **yara büzüşmesi (kontraksiyon)** görülür. Ancak bu olayda rol alan düz kas hücreleri değil **miyofibroblast**lardır.

Granülasyon dokusunun komponentleri:
- Ödem
- İnflamatuar hücreler
- Yeni damarlanma (anjiogenez)
- Fibroblastlar

Genel olarak yara bölgesine geliş sıraları da bu şekilde gerçekleşir.

6. Genç iltihabi granülasyon dokusunda, damar geçirgenliğinin fazla olması aşağıdakilerden hangisine zemin hazırlar? (Aralık 2010)

A) Ülser
B) Fibrozis
C) Apse formasyonu
D) Nekroz
E) Ödem

Doğru cevap: E

Sorunun amacı genç iltihaplı granülasyon dokusunda damar geçirgenliğinde artışın sonucunun bilinip bilinmediğini ölçmektir.

Genç granülasyon dokusu, VEGF ve bFGF tarafından geliştirilen **yeni damar oluşumlarından zengindir.**

Bu yeni gelişmiş damarlarda VEGF'nin etkisi ile vezikülovakuoler organel olarak bilinen (intrasellüler veziküller), endotel sitoplazmasında hücreler arası bileşkelerde yerleşen ve damar içi ile çevre doku arasında bağlantı kuran kanallar oluşur ve **permeabilite artar;** dokuda **ödem** oluşur. **Damar geçirgenliğinin artmasında amaç ödem oluşturmaktır.** Damar geçirgenliğinde artış **ülser** nedeni değildir; ülserler doku hasarı sonucu gelişen patolojik sonuçlardır. Soruda ise fizyolojik bir süreç sorulmaktadır. Granülasyon dokusu uzun vadede **fibrozise** dönebilir ancak sorunun genç granülasyon dokusu olarak başlaması ve damar geçirgenliğindeki artışın öncelikle ödeme neden olması bu seçeneği kolayca elememizi sağlar. **Apse formasyonu, likefaksiyon nekrozunun** bir sonucudur ve dokuda erimeye karşılık gelir; bu granülasyon dokusunda bakteriyel bir üremenin sonucu gelişebilir.

Soruda bu yönde bir veri yoktur. **Nekroz,** sıklıkla **hipoksinin** bir sonucudur, granülasyon dokusu ise iyi kanlanan bir yapıdır ve nekroz ancak enfeksiyonun eklenmesi ile gelişir. Damar geçirgenliğinde artış ile nekroz arasında direkt bağlantı yoktur.

7. **İnsizyondan sonra dikilmiş bir yarada** "epitelizasyon" **ne zaman oluşur?** (Eylül 87)

A) İlk 3 saat
B) İlk 12 saat
C) İlk 24 saat
D) İlk 5 gün
E) İlk 7 gün

Doğru cevap: C

Yara iyileşmesinde iki epitelizasyon dönemi mevcuttur. Primer ve sekonder yara iyileşmesi. Aralarındaki farklar sıklıkla sorulur.

Yara iyileşmesinde ilk 24 saatte, kesi kenarındaki epidermisin bazal tabakası mitozla çoğalır ve **24. saatte** epitelizasyon başlamış olur. **Üçüncü gün nötrofillerin yerini makrofajlar** alır. Granülasyon dokusu oluşmaya başlar. **5. gün insizyon mesafesinde kollajen artar.**

Lökosit, ödem ve damarlanma azalır. Birinci ayın sonunda skar, epidermisle örtülü, iltihapsız bağ dokudur.

En uzun dönem **matürasyon** dönemidir. Yaranın iyi kanlanması, C vitamini, proteinden zengin diyet ve yara immobilizasyonu iyileşmeyi hızlandırırken; yabancı cisim, enfeksiyon ve çinko eksikliği, azalan nötrofil kemotaksisi ve fagositoz kapasitesinin azaldığı diabet hastalığı ve steroidler iyileşmeyi olumsuz etkiler.

Yara iyileşmesi aşamaları	Zaman (gün)
İnflamasyon: Akut iltihabi yanıtın indüklenmesi	0-3
Rejenerasyon: Parankimal hücre rejenerasyonu	1-5
Granülasyon dokusu: Vasküler ve konnektif doku hücre migrasyon ve proliferasyonu.	3-5
Kontraksiyon: Fibroblastlar konrakte olurlar	3-30
Matürasyon: Kollajen birikimi, gerilmeye karşı dayanıklılık artışı.	3-180

Günlere Göre Yara İyileşmesi

1. gün: Kesi sınırlarında nötrofiller görülür ve fibrin pıhtısına doğru göç ederler. Kesi kenarındaki bazal epitelyal hücreler çoğalmaya ve orta hat hizasına doğru kaymaya başlarlar.

2-3. günler: 2. günden itibaren epitel uçları bazal tabaka hizasında birleşmiştir. Yara kenarlarında kollajen lifler görülmeye başlar. Epitel çoğalması yukarıya doğru yönlenir. 3. Günden sonra nötrofillerin yerini makrofajlar almaya başlar, granülasyon dokusu iyice şekillenmeye başlamıştır.

4-5. günler: Granülasyon dokusu ve yeni damarlanma en üst seviyesine 5. günde ulaşır. Kollajen fibrilleri çoğalır ve insizyon hattını birleştirmeye başlar. Epidermal proliferasyon maksimal noktadadır.

İkinci hafta: Kollajen birikimi ve fibroblast formasyonu devam eder ve diğer komponentler azalır.

İlk ay sonu: Normal epitelle döşeli minimal bir skar dokusu oluşur. Bu bölgede deri ekleri kaybolmuştur. Zamanla yaranın gerilimi artar.

8. **Aşağıdakilerden hangisi yara iyileşmesinin en uzun dönemini oluşturur?** (Nisan 96)

A) Koagülasyon
B) Epitelizasyon
C) İnflamasyon
D) Maturasyon
E) Neovaskülarizasyon

Doğru cevap: D

Yara iyileşmesinin dönemleri birkaç günden birkaç aya kadar değişen geniş bir aralıkta devam eder. Bu nedenle en kısa, en uzun süren dönemlerin bilinmesi önemlidir.

7. sorunun açıklamasına bakınız.

9. **Skar dokusunda oluşan kontraktürün nedeni aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 89)

A) Kollajenin bol olması
B) Fibroblastların düz kas dokusu gibi davranması
C) Kollajenin az olması
D) Kanlanmanın az olması
E) Yeterli oksijenlenmenin sağlanamaması

Doğru cevap: B

Sorunun amacı yara iyileşmesinde etkili hücrelerin rollerinin bilinip bilinmediğinin sorgulanmasıdır.

Yara Kontraksiyonu: Büyük, sekonder iyileşen yaralarda görülür. Yara kontraksiyonunu doku fibroblastlarından derive olan **miyofibroblastlar** yapar. Bu hücrelerin elektron mikroskobik özellikleri düz kas hücrelerine benzer. Miyofibroblastlar ekstrasellüler matriks de sentezlerler. **Yara kontraksiyonu, sekonder iyileşmeyi primer iyileşmeden ayıran** önemli özelliklerden biridir.

Makrofajlar; angiogenezis, fibrozis ve epiteli rejenerasyonu için gerekli büyüme faktörlerini ve sitokinleri salgılarlar.

Mast hücreleri; yara iyileşmesinde etkileri yoktur.

Endotel hücreleri; yara iyileşmesi için gerekli olan PDGF gibi büyüme faktörlerini salgılarlar ve çoğalarak angiogenezisi yaparlar. Yara bölgesinin beslenmesini sağlarlar.

Epitel hücreleri; rejenerasyonla çoğalırlar ve yara yüzeyini kapatırlar.

10. Yara kontraksiyonunda etkili olan aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 92)

A) Kollajen
B) Histiyositler
C) Mukopolisakkaritler
D) Elastin
E) Fibroblastlar

Doğru cevap: E

9. sorunun açıklamasına bakınız.

11. Yara iyileşmesinde yaranın kontraksiyonunu sağlayan hücre aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2012)

A) Makrofaj
B) Mast hücreleri
C) Endotel hücresi
D) Epitel hücresi
E) Miyofibroblast

Doğru cevap: E

9. sorunun açıklamasına bakınız.

12. Kırk yaşındaki erkek hastada, iş kazası sonucu sağ ön kol derisinde oluşan kesi dikilerek kapatılıyor.

Bu bölgenin 1 ay sonraki histopatolojik incelemesinde saptanabilecek en olası bulgu aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2016 Orijinal)

A) Yüzeyde fibrin ve eritrositlerden oluşan kan pıhtısı varlığı
B) Dermiste nötrofil lökositlerden zengin inflamasyon varlığı
C) Dermiste granülasyon dokusu varlığı
D) İntakt epidermisle örtülü kollajenden zengin konnektif doku varlığı
E) Deri eklerinin normal miktar ve yerleşimde olması

Doğru cevap: D

Yara iyileşmesinin zaman dilimlerine göre histopatolojisini bilmeyi gerektiren bir temel patoloji sorusudur. Ezber bir soru gibi gözükmekle birlikte aslında yara iyileşmesinin erken ve geç dönem bulgularının bilinip bilinmediği ölçülmek istenmiştir.

Günlere göre yara iyileşmesine bakıldığında ilk ay sonunda normal epitelle döşeli bir skar dokusu oluşur. Bu bölgede deri ekleri kaybolmuştur. Zamanla yaranın gerilimi artar.

Nötrofillerden zengin inflamasyon ve fibrin pıhtısı ilk gün bulgularıdır.

1. ay sonunda yara iyileşme bölgesinde deri ekleri kaybolmuştur.

Granülasyon dokusu 3. günden sonra iyice şekillenmeye başlar, en üst seviyesine 5. günde ulaşır. Yani granülasyon dokusu da yara iyileşmesinin erken dönem histopatolojik bulgularındandır.

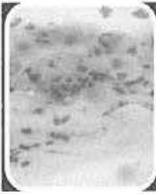
Günlere Göre Yara İyileşmesi

- **1. gün:** Kesi sınırlarında nötrofiller görülür ve fibrin pıhtısına doğru göç ederler. Kesi kenarındaki bazal epitelyal hücreler çoğalmaya ve orta hat hizasına doğru kaymaya başlarlar.
- **2-3. günler:** 2. günden itibaren epitel uçları bazal tabaka hizasında birleşmiştir. Yara kenarlarında kollajen lifler görülmeye başlar. Epitel çoğalması yukarıya doğru yönlenir. 3. Günden sonra nötrofillerin yerini makrofajlar almaya başlar, granülasyon dokusu iyice şekillenmeye başlamıştır.
- **4-5. günler:** Granülasyon dokusu ve yeni damarlanma en üst seviyesine 5. günde ulaşır. Kollajen fibrilleri çoğalır ve insizyon hattını birleştirmeye başlar. Epidermal proliferasyon maksimal noktadadır.
- **İkinci hafta:** Kollajen birikimi ve fibroblast formasyonu devam eder ve diğer komponentler azalır.
- **İlk ay sonu:** Normal epitelle döşeli minimal bir skar dokusu oluşur. Bu bölgede deri ekleri kaybolmuştur. Zamanla yaranın gerilimi artar.

- **Ekzubaran granülasyon,** aşırı granülasyon dokusu oluşumu ile karakterizedir. Bu granülasyon dokusu yara defektinin kenarları üzerine kabarabilir ve yeni epitelizasyonu engelleyebilir. Cerrahi eksizyon veya koterizasyonla düzeltilebilir.
- **Keloid,** yoğun kollajen içeren, yüzeyden kabarık skar dokusudur. Siyah ırkta daha sık görülür.
- **Desmoid veya agresif fibromatozis,** insizyonel skarlar veya travmatik yaralanmaları takiben aşırı fibroblast ve diğer bağ doku elemanlarının prolifere olmasıdır. Benign hiperplazi ile malign tümör arasında yer alır. Lokal invazivdirler.

Onarım - Yara İyileşmesi İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Granülasyon dokusunun komponentleri...** Ödem, inflamatuar hücreler, anjiyogenez, fibroblastlar
2. **Anjiyogeneziste gelişen olayla sırası...** Hipoksi-laktat salınımı-HIF salınımı-VEGF salınımı-Metalloproteinaz salınımı-endotel göçü-periendotelyal destel hücre göçü
3. **Fibrozis 3-5.günde başlar**
4. **Skar şekillenmesini (remodeling) yapan enzim ve kofaktörü...** Metalloproteinaz, Çinko
5. **Yara gerilimi ne kadar geri kazanılabilir...** ilk hafta sonunda %10, 3. ayın sonunda % 70-80
6. **Yara iyileşmesi esnasında aşırı büyük, epitelizasyonu engelleyen granülasyon dokusu...** eksuberan granülasyon
7. **Özellikle yanıklardan sonra oluşan aşırı kollajen içeren skar...** hipertrofik skar
8. **Genetik yatkınlığı olan, Afrikalılarda daha sık görülen , orjinal yara kenarlarını geçen ve gerilemeyen skar...** Keloid
9. **Primer yara iyileşmesinin özellikleri...** sekonder yara iyileşmesine göre iz çok, skar çok, inflamasyon çok ve epitelizasyon en erken 24 saatte başlar
10. **Yara iyileşmesinde (granülasyon dokusunda) ilk oluşan kollajen...** Tip 3 kollajen
11. **Yara iyileşmesinde (granülasyon dokusunda) en fazla bulunan kollajen...** Tip 1 kollajen



HEMODİNAMİK HASTALIKLAR ve PATOLOJİSİ

ÖDEM MEKANİZMALARI

1. **Aşağıdaki ödem sıvılarından hangisi eksüda niteliğindedir?** (Eylül 93)

A) Konjestif kalp yetmezliği B) Bakteriyel plörezi
C) Nefrotik sendrom D) Portal hipertansiyon
E) Hipoalbuminemi

Doğru cevap: B

Transüda ve eksüda arasındaki farkı bilmek zorundayız. Çünkü her ikisi de farklı hastalıklarla birlikte görülür.

Transüda dansitesi 1012'nin altında, **eksüda** ise dansitesi 1020'nün üstünde olan sıvı içeriklerini tanımlamakta kullanılır.

Transüda tipi efüzyon yapan hastalıklar; konjestif kalp yetmezliği, malnutrisyon, siroz, nefrotik sendrom, hipoproteinemi, miksödem ve periton diyalizidir.

Bakteriyel plörezi **eksüda** oluşturur. Diğer sebepler tüberküloz olmak üzere bakteriyel, viral, mantar ve parazit enfeksiyonu, tümörler, kollajen doku hastalıkları, akciğer tromboembolizmi, travma, Meigs sendromu, postmiyokart infarktüsü sendromu ve üremidir.

Yaşlı hastalarda **maligniteye bağlı efüzyon**larda erkekte akciğer, kadında meme ilk düşünülmesi gereken primer odaktır

2. **Plevral effüzyonda, aşağıdakilerden hangisi transüda niteliğindedir?** (Eylül 94)

A) Romatoid artrit B) Malign tümör metastazı
C) Malnütrisyon D) Kollajen doku hastalığı
E) Tüberküloz

Doğru cevap: C

1. sorunun açıklamasına bakınız.

3. **Aşağıdakilerin hangisinde, ödemin temel patofizyolojik mekanizması hidrostatik basınç artımına bağlı <u>değildir</u>?** (Nisan 2007)

A) Kwashiorkor hastalığında görülen ödem
B) Konjestif kalp yetmezliğine bağlı alt ekstremitelerde görülen ödem
C) Konstriktif perikardite bağlı ödem
D) Karaciğer sirozunda asit gelişimi
E) Nörohümoral disregülasyona bağlı gelişen ödem

Doğru cevap: A

Patolojinin en sık sorulan sorularından biri ödemin oluş mekanizmalarıdır. Farklı mekanizmaları bilmek gerekir.

Ödemin patofizyolojik kategorileri
Artmış Hidrostatik Basınç
Bozuk venöz dönüş
- Konjestif kalp yetmezliği
- Konstriktif perikardit
- Asit (karaciğer sirozu)
Venöz obstrüksiyon veya kompresyon
- Tromboz
- Dış bası (örn. kitle)
- Uzamış yatalaklıkta alt ekstremite hareketsizliği
Arteriyoler dilatasyon
- Isı
- Nörohumoral disregülasyon
Azalmış plazma osmotik basıncı (Hipoproteinemi)
- Protein kaybettiren glomerülopatiler (nefrotik sendrom)
- Karaciğer sirozu (asit)
- Malnütrisyon
- Protein-kaybettiren gastroenteropati
Lenfatik Obstrüktif
- İnflamasyon
- Neoplastik
- Cerrahiden sonra
- İrradyasyondan sonra
Sodyum Retansiyon
- Renal yetmezlikte aşırı tuz alımı
- Sodyumun artmış tubuler reabsorbsiyonu
- Renal hipoperfüzyon
- Artmış renin-anjiotensin-aldosteron sekresyonu
İnflamasyon
- Akut inflamasyon
- Kronik inflamasyon
- Anjiyogenez

Ödem oluşum mekanizmaları:

1- **Yüksek kan hidrostatik basıncı:** Bozulmuş venöz dönüş, konjestif kalp yetmezliği, konstrüktif perikardit, asit (karaciğer sirozu), venöz obstrüksiyon ve kompresyon (tromboz, dıştan bası, uzun süreli alt ekstremite inaktivasyonu), arteriyoler dilatasyon (ısı, nörohümoral disregülasyon)

2- **Düşük plazma protein basıncı (hipoproteinemi):** Protein kaybettiren glomerülopatiler (nefrotik sendrom), karaciğer sirozu (asit), malnütrisyon, protein kaybettiren gastroenteropati. Dolaşımdaki plazma proteinlerinde (özellikle albümin) azalmaya bağlıdır. Azalan kan; aldosteron artışına neden olur, bu da sıvı tutulmasını uyarır ve ödem ağırlaşır.

3- **Lenfatik obstrüksiyon (lenfödem):** İnflamasyon, neoplastik, postoperatif, postradyasyon. Filariyazis, aksiller küretaj sonrası ödem, meme kanserinde meme derisinde izlenen portakal kabuğu görünümü gibi.

4- **Sodyum ve su tutulması:** Renal hipoperfüzyon, artmış renin, angiotensin, aldesteron sentezi tuz tutulumu yapıp ödem oluşturur. Buna rağmen Conn sendomunda ödem olmaz. **(ANP den dolayı)**

5- **İnflamasyon:** Akut inflamasyon, kronik inflamasyon, anjiyogenez.

4. Aşağıdakilerden hangisinde ödem hidrostatik basınç artışı sonucu oluşur? (Eylül 2013 Orijinal)

A) Konstriktif perikardit
B) Böbrek tubüllerinde sodyum reabsorpsiyonunda artma
C) Siroz
D) Nefrotik sendrom
E) Menetrier hastalığı

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerin hangisinde, ödemin temel patofizyolojik mekanizması onkotik basıncın azalması değildir? (Eylül 2013 BENZERİ)

A) Konstriktif perikardit
B) Malnutrisyon
C) Siroz
D) Nefrotik sendrom
E) Menetrier hastalığı

Doğru cevap: A

Daha önceleri çok defa sorulmuş TUS sorusu. Soru ödem mekanizmaları üzerine kurulmuş bir soru.

ÖDEM: Damar içindeki sıvının damar dışına (interstisyel) çıkışına bağlı gelişir.Konstrüktif perikardit ödemi kalbe venöz dönüşün azalması nedeniyle yükselen hidrostatik basınca bağlı ödemdir.

3. sorunun açıklamasına bakınız.

5. Aşağıdaki durumların hangisinde ödem oluşma mekanizması diğerlerinden farklıdır? (Nisan 2010)

A) Konjestif kalp yetmezliği
B) Malnütrisyon
C) Nefrotik sendrom
D) Karaciğer yetmezliği
E) Hipoalbüminemi

Doğru cevap: A

3. sorunun açıklamasına bakınız.

6. Nörohümoral regülasyon bozukluğunda gelişen ödemin fizyopatolojik nedeni aağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2012)

A) Hidrostatik basınç artışı
B) Hipoproteinemi
C) Lenfatik obstrüksiyon
D) Sodyum birikimi
E) İnflamasyon

Doğru cevap: A

3. sorunun açıklamasına bakınız.

7.

I. Protein kaybıyla seyreden gastroenteropati
II. Yeni gelişmiş konjestif kalp yetmezliği
III. Siroz

Yukarıdakilerden hangileri damar içi onkotik basıncı azaltarak ödeme neden olur? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız III
D) I ve III
E) II ve III

Doğru cevap: D

Ödem oluşma mekanizmaları ve örnekleri sıklıkla sorulmaktadır.

3. sorunun açıklamasına bakınız.

8. Yumuşak doku içine kanama sonucunda ortaya çıkan kitleye verilen isim aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2016 Orijinal)

A) Ekimoz
B) Purpura
C) Peteşi
D) Trombüs
E) Hematom

Doğru cevap: E

Kolay bir soru, beklenen bir soru, temel patoloji sorusu.

Damar dışına çıkan kan, burada palpe edilebilir bir kitle oluşturuyor ise bu **hematom** olarak adlandırılır.

Bu sorudaki kilit veri "kitle" kelimesi, ekimoz, purpua ve peteşi kitle yapmaz, trombüste damar içinde olur.

Peteşi 1-2 mm boyutlu kanamaları tanımlarken, **purpura 3mm** ve biraz büyük kanamaları tanımlar.

Ekimoz ise genellikle travma sonrası oluşan 1-2 cm çaplı kanamaları tanımlar, bu üç lezyonda palpe edilebilir bir kitle oluşturmaz.

Trombüs ise pıhtılaşma süreci (tromboz) sonrası oluşan kitleyi tanımlar.

Hemodinamik Hastalıklar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Hangi hastalıkta meydana gelen ödem hem hidrostatik basınç artışı hem de onkotik basınç azalmasına bağlı olarak gelişir...** Siroz

HEMOSTAZ

1. Vasküler zedelenmede görülen normal hemostatik mekanizmalar;

I. Doku faktörünün sentezi ve trombin oluşumu,
II. Geçici vazokonstrüksiyon,
III. Trombositlerin, ekstraselüler matrikse yapışması,
IV. Fibrin ağının oluşumudur.

Bu mekanizmaların oluş sırası aşağıdakilerin hangisinde doğru olarak verilmiştir? (Nisan 2013)

A) I, II, III ve IV
B) I, III, II ve IV
C) II, I, III ve IV
D) II, III, I ve IV
E) III, II, I ve IV

Doğru cevap: D

Soru hemostatik tıkaç oluşum aşamalarını bilip bilmediğinizi sorgulamaktadır!

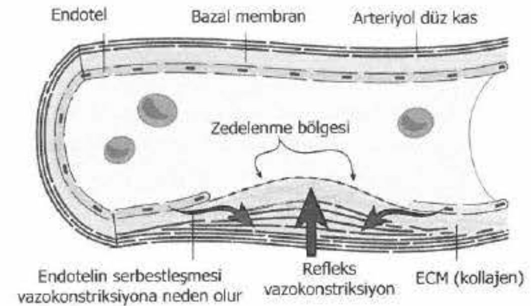
Hemostatik tıkaç oluşumunda **ilk basamak endotelin** etkisiyle meydana gelen **ani geçici bir vazokonsrüksiyon** oluşmasıdır. Bu aşama ağırlıklı olarak **arteriyollerde** meydana gelir. Sonra vazodilatasyon olur. Sonra **trombositler gp Ib-IX reseptörleri** ile **subendotelyal kollajene** adeze olurlar **(Primer hemostatik tıkaç)**. Sonra **pıhtılaşma sistemi** devreye girer **(doku faktörü sentezi ve trombin oluşumu)**. Pıhtılaşma sisteminin en son ürünü olarak **fibrin ağı** oluşur ve trombositleri birbirine bağlar **(sekonder hemostatik tıkaç)**.

"Endotel Hücrelerinin Pro ve Antikoagülan Özellikleri" başlıklı şekile bakınız.

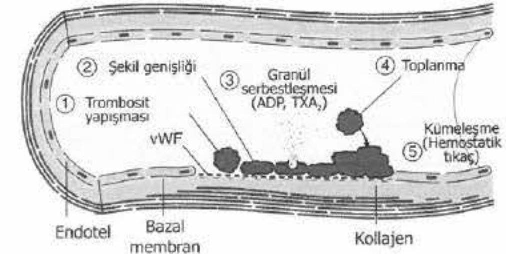
Hemostaz İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Sağ kalp yetmezliği sonucu karaciğerde izlenen bulgu...** Nutmeg karaciğer
2. **Trombinin etkileri...**
   - **Fibrinojeni fibrine dönüştürür**
   - **Trombosit aktivasyonu:** Trombositlerin aktivasyonunu ve agregasyonunu proteaz ile aktive edilmiş reseptör (**PAR**) üzerinden sağlar. (PAR=trombin reseptörü)
   - **Proinflamatuvar etki:** PAR, inflamatuvar hücreler ve endotel üzerinde de bulunur. Bu reseptörün uyarılması proinflamatuvar etkilere neden olur ve doku onarımı ve anjiyogenezise katkıda bulunur.
   - **Antikoagülan etki:** Normal endotelde trombin, anti-koagülan özellik gösterir. Trombomodülin ile birleşir, bu kompleks protein C'yi aktive eder. Protein C protein S ile birlikte Faktör 8 ve 5'i inhibe eder. Bu pıhtının hasarlı alanın dışına taşmasını engeller.
3. **Endotoksinlerin pıhtılaşma sistemini üzerininden aktifleştirdikleri pıhtılaşma faktörü...**F12
4. **Heparin benzeri molekül hangi mekanizma ile antikoagülan özellik gösterir...** Antitrombin III, endotel hücre yüzeyinde bulunan heparin benzeri moleküle bağlanarak aktiflenir ve **trombin, Faktör IXa, Xa, XIA ve XIIa'yı inhibe eder.**
5. **Trombomodülin hangi mekanizma ile antikoagülan özellik gösterir...** Trombini bağlar ve **trombomodülin-trombin kompleksi** oluşunca bu bileşik **protein C** aktivasyonunu başlatır. **Protein C**, endotel hücrelerinden sentezlenen kofaktör **protein S** ile birlikte **faktör Va ve VIIIa'yı inhibe eder.**
6. **Trombositler hangi molekül ile direkt subendotelyal kollajene tutunurlar...** GpIa-IIa
7. **Trombositlerin subendotelyal kolajene yapışmasında etkili olan madde hangisidir...** VonWillebrand faktörü
8. **Trombositlerin birbirleri ile yapışmasını (agregasyon) sağlayan madde hangisidir...** Fibrin

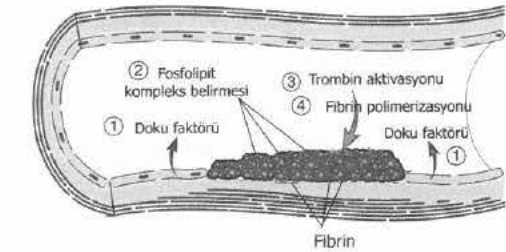
A. VAZOKONSTRÜKSİYON



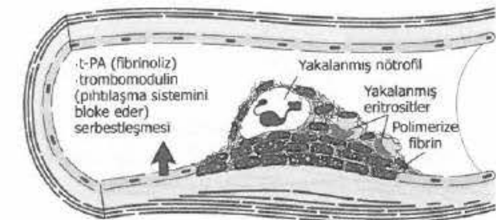
B. PRİMER HEMOSTAZ



C. SEKONDER HEMOSTAZ



D. ANTİTROMBOTİK KARŞIT OLAYLAR



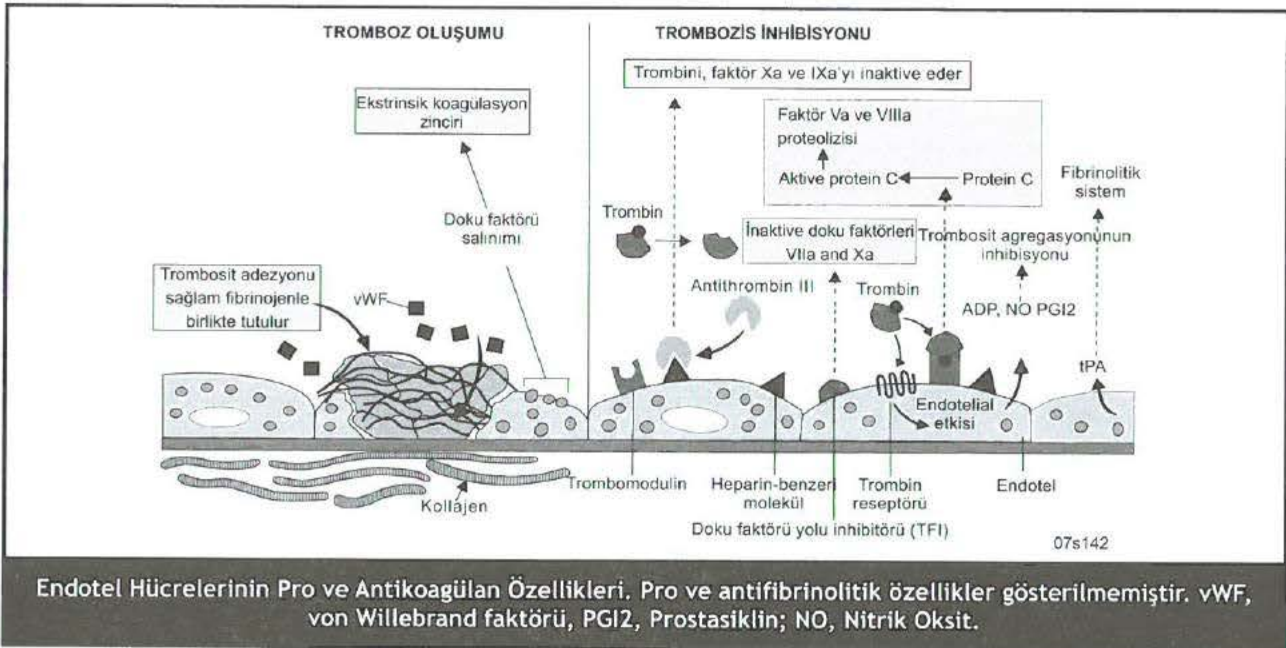
Normal Hemostaz İşleminin Şematik Gösterilişi.

A, Damar zararının ardından, lokal nörohümoral faktörler geçici bir vazokonstriksiyon oluştururlar.

B, Trombositler vonWillebrand faktörü aracılığı ile, açığa çıkan hücre dışı matrikse yapışır ve aktive olarak, şekil değişikliğine uğrar ve granüllerini serbestleştirirler. Serbestleşen adenozin disfosfat (ADP) ve tromboksan A2 (TxA2) daha fazla trombosit kümeleşmesine ve primer homostatik tıkaç oluşumuna yol açarlar.

C, Pıhtılaşma zincirinin lokal olarak uyarılması (doku faktörü ve trombosit fosfolipidlerinin de katılımı ile) fibrin polimerizasyonu ile sonuçlanır ve trombositleri birbirine sıkıca yapıştırarak kalıcı sekonder hemostatik tıkaça dönüştürür.

D, t-PA (fibrinolitik) ve trombomodulin (pıhtılaşmayı engelleyen) serbestleşmesi gibi karşıt mekanizmalar, hemostaz olayını zarar bölgesine sınırlı kılar.



Endotel Hücrelerinin Pro ve Antikoagülan Özellikleri. Pro ve antifibrinolitik özellikler gösterilmemiştir. vWF, von Willebrand faktörü, PGI2, Prostasiklin; NO, Nitrik Oksit.

TROMBOZ

1. Pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan 52 yaşında hastanın, bir hafta sonra sol ayağında şişme ve kızarıklık gelişiyor. Ultrasonografik incelemede femoral ven trombozu düşünülüyor.

Aşağıdaki durumlardan hangisi bu tablonun geliimine katkıda bulunmuştur? (Aralık 2010)

A) Protein C eksikliği
B) Trousseau sendromu
C) Antifosfolipid antikor sendromu
D) Uzamış immobilizasyon
E) Hipertansiyon

Doğru cevap: D

Sorunun amacı venöz trombüs gelişimi için risk aktörlerinin bilinip bilinmediği ve bu bilginin hasta üzerinde kullanılmasını sorgulamaktır.

Elli iki yaşında hastanede bir hafta yatan bir kişide **venöz trombüs** gelişmesi öncelikle yatak istirahati yani **immobilizasyon** ile ilişkilidir. Venöz trombüslerin sıklıkla **venöz kanın stazını** takiben geliştiği hatırlanmalıdır Soruda hastada gelişen venöz trombüse katkıda bulunan neden sorulmaktadır ve **uzamış immobilizasyon** en iyi seçenektir.

Protein C eksikliği, nadirdir; venöz trombüs yapar ancak rekürren tromboembolilere neden olur ve adelosan çağ - genç erişkinlerde hastalık oluşturur

Trousseau sendromu; müsinöz tümörlerin özellikle de **pankreas karsinomunun** bir paraneoplastik sendronudur; soruda bu yönde bir bilgi verilmemektedir

Antifosfolipid antikor sendromu; SLE hastalarında sekonder olarak gelişebileceği gibi primer olarak SLE'den bağımsız olarak da gelişebilir. Hastada SLE yönünde bir bilgi yoktur; kaldı ki 52 yaşında ve erkek hastada beklenmez. Primer formlar ilaçlar ve enfeksiyonlara eşlik edebilir ancak burada yaygın küçük damar trombüsleri ve multiorgan yetmezlik tablosu beklenir ve soruda verilen hasta için uygun değildir

Hipertansiyon hastalarında venöz trombüs gelişimi beklenen bir tablo değildir.

- **Pulmoner tromboemboli**nin kaynağı en çok diz üstü derin baldır venlerdeki trombüslerdir. Bu emboli bifürkasyon bölgesine oturursa **saddle (eyer) emboli** adını alır. Kalp septumlarındaki defektten geçerse **paradoksal emboli** denir.
- **Trombüsler:**
  - **Venöz trombüsler,** daha çok staza bağlı gelişir. Venöz sistemde dolaşım yavaş olduğundan, trombüsün üzeri eritrositle kaplanır ve kırmızı görülür. Buna **hemorajik trombüs** adı verilir. Aorta ve kalpte oluşan pıhtıda makroskopik ve mikroskopik olarak koyu ve açık renkli çizgilenmeler görülür. Bunlara **Zahn çizgileri** denir. Açık renk fibrin+platelet, koyu renk ise eritrositler tarafından yapılır.
  - Venöz trombüste ve postmortem pıhtıda Zahn çizgileri görülmez.
  - Postmortem pıhtıda pıhtı, dokunulunca kolayca damar duvarından ayrılır. Halbuki mural trombüs fibrinle damar duvarına sıkıca bağlanmıştır. Ayrılması zordur.
  - Trombüsün kuyruğu arteriyel trombüslerde akım yönünün tersine, venöz trombüste ise akımla aynı yöndedir. Sözün kısası her ikisinde de kalp yönündedir.
  - **Venöz trombüsler,** en sık diz üstü derin baldır venleri, **femoral, popliteal ve iliak venlerde** oluşur. Trombüs yerinden koparsa **akciğer embolisi** oluşur.
  - **Arteryel trombüsler** ise en sık **koroner, serebral ve femoral arterlerde** oluşur.

Hemodinamik Hastalıklar ve Patolojisi

- Sistemik arteriyel embolinin en sık nedeni % 35 oranıyla **sol ventriküler MI**'dır. Burada özellikle kardiyak mural trombüslerden kopan pıhtı parçacıkları sistemik emboli nedeni olarak görülmektedir. Dilate sol atriyum (MS,ARA vs.) özellikle atriyal fibrilasyonda eşlik ediyorsa %25 oranıyla ikinci sıklıkta sistemik embolizasyon nedenidir.
- Sistemik arteriyoler emboli % 75 oranıyla **en sık alt ekstremiteye** (dahiliye de bu beyindir) gider. Bunun sebebi en sık klinik prezentasyonun beyin embolileri (SVO ile) olmasıdır. % 10 beyine, daha az olarak da böbrek bağırsaklar ve üst ekstremiteye olur.

Hiperkoagülobilite Nedenleri	
Primer (Konjenital)	**Sekonder (Edinsel)**
• **Faktör V mutasyonu (Leiden mutasyonu):** Sık izlenen doğumsal nedendir (Beyaz popülasyonun %2-15'i). Sıklıkla **tekrarlayan derin ven trombozları** ile karakterizedir. ***Faktör V leiden ve protrombin gen mutasyonu konjenital hiperkoagülobilitenin en sık nedenidir.** • **Antitrombin III, protein C ve S defisitleri:** Venöz trombozlara yol açar ve **adelösan dönemde ve genç erişkinlerde tekrarlayan tromboembolizm şeklinde bulgu verir.** • **Fibrinolizis defekti** • **Homosisteinemi**	• **Tromboz için yüksek risk** - **Uzun süreli yatak istirahati ya da immobilizasyon** - Miyokard enfarktüsü - Atriyal fibrilasyon - Doku hasarı (cerrahi, kırık, yanık) - **Kanser (Prokoagülan maddelerin salınımı, pankreas, akciğer adenokarsinomlarında Trousseau bulgusu: Gezici nekrotizan tromboflebit)** - Prostetik kalp kapakları - DIK - **Sekonder antifosfolipid antikor sendromu** (Lupus antikoagülan sendromu): Rekürren venöz ve arteriyel trombüsler, tekrarlayan düşükler, kardiyak valvüler vejetasyonlar, trombositopeni gelişimi. • **Tromboz için düşük risk** - Kardiyomiyopati - Nefrotik sendrom - Hiperöstrojenik durumlar (hamilelik) - Oral kontraseptif kullanımı - Orak hücreli anemi - Sigara

2. **En sık trombüs kaynağı aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 88)

A) İliac venler
B) Popliteal venler
C) V. cava inferior
D) Derin baldır venleri
E) Femoral venler

Doğru cevap: D

En sık trombüs yerleşiminin diz üstü derin baldır venleri olduğu mutlaka hatırlanması gereken bir bilgidir.

Trombüslerin % 95'i venözdür ve sıklık sırasıyla diz üstü **derin baldır venleri,** femoral ve popliteal ven kaynaklıdır. Arteriyel olanlar kalpteki mural trombüsten kaynaklanır. Trombüs oluşumunda ilk ve en önemli patoloji **endotel zedelenmesi**dir.

3. **Aşağıdakilerden hangisinde venöz tromboz riski daha yüksektir?** (Eylül 2012)

A) Kardiyomiyopati
B) Oral kontraseptif kullanımı
C) Gebelik
D) Metastatik kanser
E) Orak hücreli anemi

Doğru cevap: D

Sorunun amacı venöz trombozisin etyolojik faktörleri konusundaki bilginizi ölçmektir.

Kardiyomiyopati, oral kontraseptif kullanımı, gebelik ve orak hücreli anemi **trombozis için düşük risk** faktörleridir.
Metastatik kanserler trombozis için **yüksek riskli** edinsel nedenlerdendir.

4. **Aşağıdaki hastalıklardan hangisinde dokularda yaygın fibrin trombüsleri gözlenir?** (Nisan 2006)

A) İmmün trombositopeni
B) Hemofili B
C) Dissemine intravasküler koagülopati
D) Von Willebrand hastalığı
E) Faktör 8 eksikliği

Doğru cevap: C

DIK, patogenez, mekanizma ve organ morfolojisi nedeniyle sık sık soru sorulan bir konudur.

Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma (DİC):

DİC'in major nedenleri:

1- **Obstetrik nedenler:** Ablasyo plasenta, ölü fetüs retansiyonu, septik abortus, amniyon sıvı embolisi, toksemiler.

Enfeksiyöz nedenler: Gram (-) sepsis, Meningokoksemi, Rocky (kayalık) dağlar humması, histoplazmosis, asperjillozis, sıtma.

2- **Neoplazmlar:** Karsinomlar (pankreas, prostat, akciğer, mide), AML M3 (akut promiyelositik lösemi).

3- **Ağır doku hasarı:** Travma, yanıklar, ağır cerrahi girişimler.

4- **Nadir durumlar:** Akut intravasküler hemoliz, yılan ısırığı, dev hemanjiyomlar, ısı şoku, vaskülitler, aort anevrizması, karaciğer hastalıkları.

Karakteristik tablo **koagülasyon dizisinde aktivasyon** ve tüm vücut **mikrosirkülasyonunda mikrotrombüslerin** oluşumudur. Trombosit, fibrin ve koagülasyon faktörlerinde **yoğun tüketime** bağlı azalma ve ikincil olarak fibrinolitik mekanizmaların aktivasyonu sonucunda **trombotik** diyatez gelişir. Klinik bulgu ve semptomlar mikrotrombüslerin oluşturduğu **infarktlara ve hemorajik diyateze** bağlıdır.

DİK'te tetiği çeken iki mekanizma vardır:

1- Dolaşıma doku faktörleri ve tromboplastik maddelerin serbestleşmesi,

2- Endotel hücrelerinde yaygın hasar (Tüm sebepler için yukarıdaki listeye bakınız).

İnfarktüsler ve hemorajilere neden olan **mikrotrombüsler**, her organ ya da dokuda bulunabilirler. Böbrek glomerüllerinde trombüs izlenir ve sonuçta mikroinfarktlar ve **bilateral renal kortikal nekroz** ile sonuçlanır. Akciğerde alveol kapillerlerinde mikrotrombüsler bulunur. Bazı olgular **ARDS** gelişimi ile seyredebilir. Beyinde mikroinfarktlar, ve taze kanamalar izlenebilir. Adrenallerde **masif hemoraji** (meningokoksemi veya **Waterhause-Friderichsen sendromu**), Sheehan sendromu, plasentada yaygın trombüsler ve sonucunda trofoblastlarda atrofi izlenir. Eritrositler tromboze damarlardan geçerken hasarlanacakları için periferik yaymada **"mikroanjiyopatik hemolitik anemi "** bulguları izlenir.

Dissemine intravasküler koagülopati (DİK) haricindeki şıklar trombüs ve pıhtı oluşum bozukluğu iken DİK yaygın trombüs ve fibrin pıhtıları ile karakterizedir.

- DIC primer bir hastalık değildir. Mikrosirkülasyonda tıkanma yapan yaygın trombin aktivasyonu sonucu oluşur.

5. Aşağıdakilerden hangisi dissemine intravasküler koagülasyona yol açan durumlardan biri değildir? (Eylül 2002)

A) Septik abortus B) Akut lenfoblastik lösemi
C) Meningokoksemi D) Ciddi yanıklar
E) Pankreas karsinomları

Doğru cevap: B

4. sorunun açıklamasına bakınız.

6. Aşağıdakilerden hangisi dissemine intravasküler koagülasyona yol açan durumlardan biri değildir? (Eylül 2004)

A) Septik abortus B) Hodgkin lenfoma
C) Meningokoksemi D) Ciddi yanıklar
E) Pankreas karsinomları

Doğru cevap: B

4. sorunun açıklamasına bakınız.

DIC primer bir hastalık değildir. Mikrosirkülasyonda tıkanma yapan yaygın trombin aktivasyonu sonucu oluşur.

7. Tromboz gelişiminde aşağıdakilerden hangisinin rolü yoktur? (Eylül 2004)

A) Von Willebrand faktörü eksikliği B) Hipervizkozite
C) Hiperkoagülasyon D) Staz
E) Endotel zedelenmesi

Doğru cevap: A

Endotel hasarını takiben gelişen basamaklar, endotel hücresinin bu olaydaki fonksiyonları yüksek oranda soru değeri taşır.

Hemostazda üç faktör rol oynar;

- Endotel hücre hasarı
- Trombositler
- Pıhtılaşma sistemi

Endotel hücrelerinin pıhtılaşmayı önleyici etkileri

1. **Antitrombosit özellikler:** Sağlam endotel, kan trombositlerini ve pıhtılaşma sistemi proteinlerini, şiddetli trombojen etkiye sahip subendotelyal yapılardan, özellikle de kollajenden ayırır.

   Sağlam endotele trombositler yapışamaz.

   Fakat endotel hasarı sonucu trombositler aktive olduğunda, bunların çevredeki sağlam endotele yapışmasını, endotel hücrelerince sentezlenen **PGI2** ve **nitrik oksit** engeller.

2. **Antikoagülan özellikler:** Bunlar; **heparin benzeri moleküller ve trombomodülindir.** Dolaylı etki gösterirler. Heparin benzeri moleküller antikoagülan protein olan **antitrombin III'ün** (trombin ve diğer bazı pıhtılaşma faktörlerini inaktive eder) etkisini güçlendirir. **Trombomodülin,** trombine bağlanır ve onun pıhtılaşmayı sağlayıcı etkisini ortadan kaldırır ve bu bağlanma sonucu doğal antikoagülan olan protein C aktifleşir.

3. **Fibrinolitik özellik:** Endotel hücreleri **plazminojen aktivatörlerini** sentezleyerek, kan pıhtılarına karşı kanda fibrinolitik aktiviteyi başlatır.

Endotel hücresi zararı ile;

- Endotel hücreleri **von Willebrand faktörü (vWF)** sentezler. Bu faktör **trombositlerin kollajene** ve diğer yüzeylere yapışmasını sağlar.
- **Doku faktörü salgılanır** ve pıhtılaşma sisteminin ekstrensek yolu aktive olur.
- **Plazminojen aktivatörü inhibitörü** salgılayarak fibrinolizi baskılarlar.

EMBOLİ- İNFARKT

1. Aşağıdaki emboli tiplerinden hangisi en sık görülür? (Nisan 88)

A) Yağ embolisi B) Hava embolisi
C) Septik emboli D) Tromboemboli
E) Tümör embolisi

Doğru cevap: D

Çok sayıda emboli kaynağı olduğu için içlerinden hangisinin en sık görüldüğünü ve klinik olarak en çok nereleri etkilediğini bilmek gerekir.

En sık görülen emboli tipi **tromboemboli**dir. Daha nadir olarak hava, tümör ve yağ embolisi görülebilir. Bunların **% 95'i venöz**dür ve sıklık sırasıyla diz üstü derin baldır venleri, femoral ve popliteal ven kaynaklıdır.

Arteriyel olanlar kalpteki mural trombüsten kaynaklanır ve % 75 alt eksremiteyi, %10 beyini tıkarlar

2. **Venöz pulmoner emboliler en sık aşağıdaki bölgelerin hangisinden köken alır?** (Nisan 2005)

A) Pelvis venleri
B) Dizin üstündeki bacak venleri
C) Dizin altındaki bacak venleri
D) İnferior vena kava
E) Renal venler

Doğru cevap: B

Pulmoner emboli, klinik olarak sık görülen, mortalitesi ve mmorbiditesi açısından son derece önemli klinik bir tablodur.

Emboli, oluştuğu bölgeden uzakta etkisini gösteren kan yoluyla taşınan özellikle pıhtı yapısında oluşumlardır Pulmoner embolilerde **emboli kaynağı** en sık **diz üstündeki derin bacak venleri**dir. Büyük emboliler, ani ölüme yol açabileceği gibi küçük pulmoner emboliler **kor pulmonale**nin en sık sebeplerindendir.

3. Femur kırığı nedeniyle hastaneye yatırılışının 3.gününde; ani gelişen takipne, dispne, taşikardi ve trombositopeni bulguları sonrasında oluşan koma nedeniyle eksitus gerçekleşen 72 yaşındaki kadın hastaya otopsi yapılıyor.

Bu hastanın ölümüne yol açan en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2015 Orijinal)

A) Kalp kasında yağlı infiltrasyon varlığı
B) Karaciğer dokusunda hepatositlerde intrasitoplazmik yağ birikimi
C) Pulmoner sirkülasyonda skuamöz hücre ve kıl yapılarının varlığı
D) Beyinde likefaksiyon nekrozu
E) Pulmoner sirkülasyonda kemik iliği dokusu ve yağ globüllerinin varlığı

Doğru cevap: E

Pulmoner emboli etyolojisini sorgulayan kolay bir soru.

Yağ embolisi, uzun kemik kırıklarından sonra oluşabilir. Yağ embolisi gelişimi pulmoner yetmezlik, nörojenik semptomlar, anemi, trombositopeniye (Yağ partikülleri trombosit ve eritrositleri bağlar) neden olabilir. Tipik olarak travmadan 1-3 gün sonra ani başlayan taşipne, dispne ve taşikardi ile karakterizedir. Tanısında yağ globüllerinin ve kemik iliği dokusunun pulmoner sirkülasyonda gösterilmesi önemlidir.

Yağlanma, başta karaciğer ve kalp olmak üzere yaygın görülebilen bir madde birikimidir. Sitoplazmda ince mikroveziküler olarak başlar ve sonra makroveziküler yağlanmaya döner.

Pulmoner sirkülasyonda **skuamöz hücre ve kıl yapılarının varlığı** daha çok amniyotik sıvı embolisinde akciğerde görülen bulgudur. Beyinde **likefaksiyon nekrozu,** beynin iskemik nekrozudur.

4. **Aşağıdaki patolojik olaylardan hangisi arteriyel tıkanmaya yol açmaz?** (Nisan 2009)

A) Ateromada plak içi kanama
B) Testis torsiyonu
C) Kolon volvulusu
D) Sinus sagittalis superior trombüsü
E) Herni kesesinde ince bağırsak strangülasyonu

Doğru cevap: D

Şıklara bakılarak yapılabilecek basit bir mekanizma sorusu!!!!

Aterom plak içi kanama damar lümenini daraltarak arteriyel kanamaya neden olabilir.

Testis torsiyonunda testisin hem arteri hem de veni tıkanır. Ancak Robbins'te arter duvarı sert olduğu için arteriyel kan akımı da devam edebilir yazmaktadır. Bu ifade yanıltıcı olmamalı. Çünkü her iki dolaşımında tıkanabileceği de Robbins'te açıktır.

Kolon volvulusunda kendi etrafında döneceği için hem arter hem de ven tıkanır

Sagital sinüs trombozunda sadece venöz tıkanıklık vardır. Çünkü sinüs sagitalis superior venöz kanı drene eder

Herni kesesinde ince barsak strangülasyonunda mezenterik damarlar (arter ve ven) sıkışacağı için arteriyel ve venöz tıkanıklığa neden olabilir.

ŞOK

1. **Aşağıdakilerden hangisi, masif pulmoner emboli seyrinde gelişmesi beklenen şok tipidir?** (Nisan 2013)

A) Anafilaktik
B) Septik
C) Hipovolemik
D) Nörojenik
E) Kardiyojenik

Doğru cevap: E

Basit bir yorum sorusu!

Masif pulmoner embolide sağ kalbin ön yükü artar. Tüm pulmoner arter dallarının %60'dan fazlası büyük emboli veya multiple küçük emboliler tarafından tıkalı ise ani ölüm, akut sağ kalp yetmezliği (akut kor pulmonale) ve **kardiyovasküler kollaps (şok)** ortaya çıkar.

Anafilaktik şok: Tip 1 hipersensitivite reaksiyonudur. Larens spazmı ile karakterizedir.

Septik şok: Genellikle bakterilere karşı gelişen sistemik bir inflamasyondur.

Nörojenik şok: Medülla spinalis kesilerinde ortaya çıkan ve kesinin distalindeki sempatik aktivasyonun ortadan kalkmasıyla karakterize bir şok tablosudur.

Hipovolemik şok: Kan kaybına bağlı meydana gelen şok tablosudur.

- ***Akut kor pulmonalenin en sık nedeni...*** Pulmoner emboli
- ***Kronik kor pulmonalenin en sık nedeni...*** KOAH

2. **Aşağıdakilerden hangisi, şoka bağlı organlarda görlebilen değişikliklerden biri değildir?** (Eylül 2004)

A) Gastrointestinal sistemde mukozal hemoraji, nekroz
B) Karaciğerde santral nekroz
C) Kalpde subendokardial kanama
D) Akciğerde diffüz alveol hasarı
E) Böbrekte akut diffüz glomerülonefrit

Doğru cevap: E

Şok patogenezi ve organ morfolojileri karşılaştırmalı soruları hazırlayabilmek için uygun bir konudur ve sık sorulur.

ŞOKUN MORFOLOJİSİ

Temel olay hipoksik hasar sonunda multiple organ sistemlerinde yetersizliğin ortaya çıkmasıdır. En önemli organlar; beyin, kalp, akciğerler, böbrek, adrenaller, ve sindirim sistemidir.

Beyin: İskemik ensefalopati gelişir. **(Water-sheed infarkt,** yeni doğanda **germinal matriks kanamaları, periventriküler lökomalazi)**

Kalp: Fokal ve yaygın koagülasyon nekrozları veya **subendokardiyal hemorajileri** ve **kontraksiyon band nekrozları** izlenir.

Böbrekler: Bilateral yaygın **akut tübüler nekroz** gelişir, oligüri, anüri, ve elektrolit bozukluğu saptanır

Akciğerler: Hipoksik hasara nispeten dirençlidir, fakat özellikle bakteriyel sepsis ve travma sonucu gelişen şok tablolarında **diffüz hasarla (hiyalen membran)** birlikte "şok akciğeri" oluşur.

Sindirim Sistemi: Mukozalarda hemoraji ve nekrozlar (yenidoğanda NEK)

Adrenaller: Kortikal hücrelerde lipid kaybı

Karaciğer: Yağlı değişiklik ve sentral nekroz görülür

Şokta adrenal bezde yağ azalması beklenir. Çünkü şoktan kurtulmak için vücut steroid sentezleyecektir. Steroidlerde kolesterolden sentezleneceği için adrenal bez kolesterolden steroid sentezler ve lipid miktarı azalır.

3. Aşağıdaki morfolojik bulgulardan hangisi şokta gözlenmez? (Eylül 2006)

A) Kalpte kontraksiyon bant nekrozu
B) Böbrekte akut tübüler nekroz
C) Akciğerde diffüz alveol hasarı
D) Karaciğerde mikrosteatoz
E) İnce bairsakta hemorajik enteropati

Doğru cevap: D

Mikrosteatoz özellikle Reye Sendromu, Tetrasiklin toksisitesi, gebelik akut yağlı karaciğerinde ve valproik asit intoksikasyonunda gelişen bir karaciğer yağlanma formudur. Şokta ise organlarda iskemik orjinli hasarlar görülecektir

2. sorunun açıklamasına bakınız.

Şokta patolojik bulgular	
Organ	**Patolojik Bulgu**
Karaciğer	Santral nekrozlar ve konjesyon
Böbrekler	Akut tübüler nekroz
Bağırsaklar	Fokal mukozal kanamalar (peteşi) ve nekrozlar
Akciğerler	Ödem, hemoraji, hiyalen membranlar
Kalp	Subendokardiyal infarkt
Beyin	Ödem ve fokal iskemik değişiklikler

Şokun üç ana tipi		
Şok Tipleri	**Klinik Örnekler**	**Başlıca mekanizmalar**
Kardiyojenik	Miyokart infarktüsü, Ventrikül yırtılması, Aritmi, Kalp tamponadı Pulmoner embolizm	Miyokart harabiyeti veya dıştan bası ya da çıkış yolunda tıkanıklık nedeniyle kalbin pompalama işlemini yapamaması
Hipovolemik	Kanama, Sıvı kaybı, örneğin kusma, ishal, yanıklar ya da travma	Kan veya plazma hacminin yetersizliği
Septik	Çok şiddetli mikrobik enfeksiyonlar, endotoksik şok, gram-pozitif septisemi veya mantar sepsisi	Periferik vazodilatasyon ve kanın göllenmesi, endotel aktivasyonu/zararı, lökositlerin oluşturduğu zarar; yaygın damar içi pıhtılaşma

4. Ateşli silah yaralanması nedeniyle getirilen yirmi yaşındaki hastada, bir saat sonar taşikardi, deride soğukluk ve ıslaklık gelişiyor; kan basıncı 70/30 mmHg olarak bulunuyor.

Aşağıdakilerden hangisi bu hastada gözlenebilecek değişikliklerden biri değildir? (Eylül 2009)

A) Akut tübüler nekroz
B) Akut diffüz glomerülonefrit
C) Subendokardiyal kanama
D) Adrenal kortikal hücrelerde lipid deplesyonu
E) Karaciğerde santral hemorajik nekroz

Doğru cevap: B

Sorunun amacı hemodinami başlığı altında şokun organlar üzerindeki morfolojik değişikliklerini bilip bilmediğinizi ölçmektir ve direkt bilgi sorusudur.

Doğru cevap **akut difüz glomerülonefrittir.** Akut difüz glomerülonefrit, **Tip III hipersensitivite** reaksiyonlarını kullanarak böbrekte patoloji oluşturan bir yola örnektir. Eğer etken endojen ise en önemli etyolojik faktör **sistemik lupus eritematozus**, ekzojen bir etken ise en önemli etyolojik faktörler başta **streptokok glomerülonefrit** olmak üzere enfeksiyon ajanlarıdır.

2. sorunun açıklamasına bakınız.



NEOPLAZİ

TÜMÖRLERİN İSİMLENDİRİLMESİ

1. **Aşağıdakilerden hangisi desmoplaziyi en iyi tanımlar?** (Nisan 92)

   A) Stroma invazyonu
   B) Fibröz dokudan zengin tümör
   C) Artmış anaplastik hücre
   D) Yağdan zengin stroma
   E) Damar dokusunun aşırı artması

Doğru cevap: B

Neoplazi konusunda en önemli soru kaynaklarından biri neoplazide kullanılan terminolojidir.

Desmoplazi yoğun ve bol miktarda fibröz stromada tümör hücrelerinin bulunmasıdır.

Pankreas adenokarsinomu, meme invazif duktal karsinomu ve **kolanjiyosellüler karsinom** desmoplazi oluşturabilir.

Stroma invazyonu, tümörlerde malignite kriteridir.

Artmış anaplastik hücre, kötü diferansiye tümörlerde görülen bir bulgudur.

- **Skiröz Kanser:** Meme, prostat, pankreas kanserlerinde olduğu gibi **aşırı fibröz stromaya (desmoplazi)** sahip, sert kıvamlı kanserlere **skirröz kanser** denir. Fakat tümör stromal orjinli olup sert kıvamda ise buna skirröz kanser değil **"Skiröz Tümör"** denir. Aradaki farka dikkat edelim! Skiröz karsinom stromal değil, epitelyal tümördür!
- Stromadan fakir, tümör hücresinden zengin ve yumuşak kıvamlı kanserlere **"medüller kanser"** denir. **Memenin, tiroidin medüller kanserleri, hepatoselüler ve renal hücreli kanser medüller"** özellikte kanserlere örnektir!

Bir de **parotisin adenoid kistik karsinomu, prostat kanseri ve pankreas kanserinde perinöral invazyon sıktır.**

Dolayısıyla bu tümörlerde ağrı sıktır. Yansıyan ağrı da olabilir (Parotis tümöründe otalji gibi).

2. **Uterus ve sindirim yolunda sıklıkla görülen tümör aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 87)

   A) Rabdomiyom
   B) Leiyomiyom
   C) Lipom
   D) Miksom
   E) Rabdomiyosarkom

Doğru cevap: B

Düz kas dokusunun bulunduğu tüm organlarda görülebilen bir tümör olduğu için leiyomiyom sık sorulan bir sorudur.

Leiyomiyom, düz kas hücreli benign tümördür. Uterusun en sık görülen tümörlerindendir. Sindirim sisteminde özellikle midede sık görülür. Midenin sık görülen **nonepitelyal benign tümörüdür.** Kanamaya yol açabilir.

Malignite değerlendirilmesinde göz önünde bulundurulan faktörler; **atipi, nekroz ve mitoz sayısıdır.**

Rabdomiyom, çizgili kasların benign tümörüdür.

Lipom, erişkinlerde en sık görülen cilt altı tümördür.

Miksom, erişkinlerde kalbin en sık görülen primer tümörüdür.

Rabdomiyosarkom, yumuşak dokudan gelişen malign tümörüdür.

3. **Aşağıdakilerden hangisi epitelyal dokudan gelişen benign tümördür?** (Nisan 88)

   A) Hamartom
   B) Papillom
   C) Lenfoma
   D) Kondrom
   E) Linitis plastika

Doğru cevap: B

Tümör isimlendirmeleri "kolay" soru olarak sık sorulmaktadır.

Hamartom, organize olmamış, non tümöral doku kitlesi şeklindeki malformasyondur.

Papillom: Benign epitelyal tümörlere örnektir. Etken **HPV'**dir. Parmaksı çıkıntılar ile karakterizedir

Lenfoma: Lenfoid dokudan kaynaklanan malign bir tümördür.

Kondrom: Kıkırdak dokusundan kaynaklanan benign bir tümördür.

Linitis plastika: Midenin taşlı yüzük hücrelerinden oluşan difüz mide karsinomunun makroskobik adıdır.

Fibrom: Fibroblastlardan köken alan benign yumuşak doku tümörüdür.

Osteom: Kemik dokusundan kaynaklanan benign bir tümördür.

Lipom: Yağ dokusundan kaynaklanan benign yumuşak doku tümörüdür.

Leiyomiyom: Düz kas hücreli benign tümördür.

Hemanjiyom: Damar endotelinden gelişen benign bir tümördür.

Kistadenom: Benign epitelyal tümördür ancak arada boşluklar içerir.

Astrositom: Astrosit hücrelerinden gelişen benign glial tümördür.

Hepatom: Malign karaciğer tümörüdür. Aslında **hepatoselüler karsinomun** diğer ismidir.

Adenom: Benign glandüler epitelyal tümördür.

Matür teratom: Üç germ yaprağından köken alan benign tümördür.

Burada dikkat edilmesi gereken bir durum şudur: Malign epitelyal tümörler karsinom, malign mezenşimal tümörler ise sarkomlardır.

-oma eki genellikle benign tümörlerde görülür. Ancak seminoma, hepatoma vb. bu kurala uymazlar.

Tümör=Neoplazi

	Epitelyal	Mezenkimal
Benign	Polip Adenom Kistadenom Papillom	Leiyomiyom Rabdomiyom Osteom Fibrom Hemanjiyom Kondrom Lipom
Malign	Kanser=Karsinom=Ca	Sarkom

- Benign, malign tümör ayırımında **metastaz maligniteyi gösteren en önemli bulgudur.** Lokal invazyonda malignite lehinedir. Venöz yolla en sık metastaz alan organ akciğer ve ikinci sıklıkta ise karaciğerdir. Hematojen metastazı ise genelde sarkomlar yapar ve en sık akciğere olur.
- **Foliküler tiroid kanseri, feokromasitoma ve timoma** kapsüllü olup da malign olabilen tümörlerdir!

4. Aşağıdakilerden hangisi benign epitelyal bir tümördür? (Nisan 2002)

A) Fibrom **B)** Papillom
C) Hamartom **D)** Osteom
E) Lipom

Doğru cevap: B

3. sorunun açıklamasına bakınız.

5. Aşağıdaki tümörlerden hangisi epitel kaynaklıdır? (Eylül 2003)

A) Leiyomyom **B)** Hemanjiyom
C) Kondrom **D)** Kistadenom
E) Astrositom

Doğru cevap: D

3. sorunun açıklamasına bakınız.

6. Aşağıdakilerden hangisi malign epitelyal bir tümördür? (Eylül 2011)

A) Kistadenom **B)** Hepatoma
C) Papillom **D)** Adenom
E) Matür teratom

Doğru cevap: B

Hepatoma, hepatoselüler karsinomun diğer ismidir.

3. sorunun açıklamasına bakınız.

7. Aşağıdakilerden hangisi malign tümördür? (Nisan 99)

A) Seminom **B)** Kistadenom
C) Menenjiyom **D)** Leiomiyom
E) Adenomiyozis

Doğru cevap: A

Bazı tümörler, benign gibi takı alırlar ama maligndirler. Bu istisnaları mutlaka bilmek gerekir.

Seminom, germ hücreli malign testis tümörüdür.

En sık 30-50 yaşları arasında görülür. En sık rastlanan primer testis tümörüdür.

Epitelyal hücre kökenli malign neoplazmlara karsinom; mezenkim dokusu ve türevlerinden kaynaklanan malign neoplazmlara sarkom adı verilir. Benign tümörler de genel olarak tümörün kaynaklandığı hücre tipinin sonuna "-oma" son eki eklenerek adlandırılır (fibroma, kondroma vb). Benign epitelyal tümörlerin sınıflandırılması daha karışıktır (Adenoma, papilloma, polip ve kistadenoma vb).

Malign olup da benign gibi isimlendirilen neoplazmlar:

- Sinoviyoma (Sinoviyal sarkom)
- Mezotelyoma
- Melanoma
- Teratoma (immatür)
- Hepatoma (Hepatoseller karsinom)
- Hipernefroma (Renal hücreli karsinom)
- Lenfoma
- Seminoma
- Kordoma
- Melanoma

8. Aşağıdakilerden hangisi malign değildir? (Eylül 94)

A) Retinoblastom **B)** Medulloblastom
C) Nöroblastom **D)** Kondroblastom
E) Nefroblastom

Doğru cevap: D

Bir önceki sorunun tam tersine bazı tümörler malign gibi takı alsalar da aslında benigndir.

Kondroblastom, 2. dekadda erkeklerde 2 kat sık görülen **benign** kemik tümörüdür. En sık dizde yerleşir. **Epifiz** ve apofizleri tercih eder. Eklemlere yakın olduğu için ağrılıdır. **"Chicken-wire"** görünümü vardır.

9. **Aşağıdakilerden hangisi hem mezenkimal hem de epitelyal malign hücreler içerir?** (Eylül 2015 Orijinal)

A) Endometriyal stromal sarkom
B) Karsinosarkom
C) Adenosarkom
D) Rabdomiyosarkom
E) Leyomiyosarkom

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdakilerden hangisi sadece malign epitelyal komponent içerir?** (Eylül 2015 BENZERİ)
>
> A) Endometriyal stromal sarkom B) Karsinosarkom
> C) Adenokarsinom D) Rabdomiyosarkom
> E) Leyomiyosarkom
>
> *Doğru cevap: C*

Yine çok önemli bir terminoloji sorusu, aslında basit düşünerek rahatlıkla yapılabilir.

Malign epitelyal tümörler "karsinom" takısı, malign stromal tümörler ise "sarkom" takısı alır.

Endometriyal stromal sarkom: Malign mezenkimal tümör. t(7;17) tipiktir.

Karsinosarkom: Malign epitelyal+malign mezenkimal tümör.

Adenosarkom: Benign epitelyal+malign mezenkimal tümör. Östrojen sensitiftir.

Adenokarsinom, sadece malign epitelyal komponent içerir.

Rabdomiyosarkom: Malign mezenkimal tümör, çocukluk çağının en sık görülen malign yumuşak doku tümörüdür.

Leyomiyosarkom: Malign mezenkimal tümör. Nekroz, atipi ve mitoz varlığı ile ayrılır.

10. **Nöroendokrin kökenli olmayan tümör aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 95)

A) Feokromasitoma B) Gastrinoma
C) Retinoblastom D) Küçük hücreli karsinom
E) Karsinoid tümör

Doğru cevap: C

Önemli bir tümör ailesi de nöroendokrin hücre kaynaklı tümörlerdir. Bu aileye giren ya da girmeyen tümörler sık sorulur.

Retinoblastom, retinanın fotoreseptör hücrelerinden helişen malign bir çocukluk çağı tümörüdür.

Nöroendokrin tümörler nöral krest orijinlidir

Bunlar;

- Küçük hücreli akciğer karsinomu,
- Ewing's sarkom,
- Primitif nöroektodermal tümör,
- Malign melanom,
- Feokromasitoma,
- Karsinoid tümör,
- İnsulinoma,
- Gastrinoma,
- VIP oma ve pituiter tümörlerdir.

11. **Her üç germ yaprağından köken alan ve overde, testiste ya da orta hat embriyonel artıklarından gelişebilen neoplaziye ne ad verilir?** (Eylül 2000)

A) Fibrom B) Brenner tümörü
C) Seröz kist adenom D) Disgerminom
E) Teratom

Doğru cevap: E

Teratom ile mikst tümör tanımları birbirleri ile sık karıştığı için karşılaştırmalı sorularda sık sık sorulur.

Teratom; üç germ yaprağından gelişir ve over veya testiste ve bazen anormal olarak sekestre halde orta hat embriyonik kalıntılarında bulunan totipotent hücrelerden kaynaklanır. Bu hücreler erişkin vücudunda bulunan her hücre tipine farklılaşma yeteneğindedir ve bu nedenle karmaşık şekilde kemik, epitel, kas, yağ sinir ve diğer dokuları taklit eder.

Fibrom, benign fibroblastik tümör; **Brenner tümörü,** overin transzisyonel hücre içeren benign tümörü; **seröz kistadenom,** epitel kökenli benign tümör; **disgerminom,** germ hücre kaynaklı malign tümör tanımıdır.

Mikst Tümörler, tek bir hücreden köken aldığı halde hem epitelyal, hem de mezanşimal diferansiyon gösteren tümörlerdir. Mikroskobik incelemede hem epitel hücrelerden oluşan gland benzeri yapılar, hem de mezanşimal hücrelerin oluşturduğu bağ dokusu elemanları görülür.

Mikst Tümörlere Örnekler;

- Pleomorfik adenom (parotis)
- Fibroadenom
- Wilms Tümör'ü (Trifazik)
- Sinovyal Sarkom (Bifazik)
- Malign Mezotelyoma (Bifazik)
- Uterusun mikst mülleryen tümörleri (Karsinosarkom)
- Memenin filloides tümörleri

Teratom ise üç germ yaprağından (endoderm, ektoderm ve mezoderm) köken alan germ hücreleri tümörleridir. **Dermoid kist** buna örnektir. Struma ovari ve karsinoid tümör overde görülen **monodermal teratomlara** örnektir. Dolayısıyla mikst tümörler teratomlardan farklı olarak **tek bir germ yaprağından gelişirler!**

12. **Bir dokunun veya organın olması gereken yer dışında bulunmasına ne ad verilir?** (Eylül 90)

A) Hibernom B) Heterotopi
C) Akantozis D) Hipertrofi
E) Hiperplazi

Doğru cevap: B

Koristom ile hamartom arasındaki farklar TUS'un en kemikleşmiş konularından biridir ve karşılaştırma sorularında sık sorulur.

Koristom, histolojik olarak normal şekilde organize olmuş hücrelerin farklı bir lokalizasyonda bulunmasıdır. Mide veya duodenum submukozasında pankreas dokusu bulunması koristomdur. Diğer adı **heterotopi**dir.

Hamartom, olgun ancak organize olmamış doku kütlesidir. Bir organda zaten var olan yapıların organize olmayan şekilde artışıdır.

Akantozis, epidermisin total kalınlığının artmasına verilen isimdir.

Hipertrofi, hücre boyutlarının büyümesi ile bölünme yeteneği olmayan hücrelerde meydana gelen adaptasyon şeklidir.

Hiperplazi, bölünebilen hücrelerin sayıca artması nedeniyle meydana gelen adaptasyon şeklidir.

13. Mikroskobik olarak normal olup farklı bir dokuda lokalize olan yapılara ne ad verilir? (Eylül 95)

A) Teratom **B)** Hamartom
C) Koristom **D)** Adenom
E) Hibernom

Doğru cevap: C

Teratom, her üç germ yaprağından meydana gelen kitleleri ifade eder.

Adenom, glandüler bez epitelinden oluşan benign tümörlerin ismidir.

12. sorunun açıklamasına bakınız.

14. Histolojik olarak normal olan bir dokunun farklı bir lokalizasyonda bulunmasına ne ad verilir? (Eylül 96)

A) Hamartom **B)** Koristom
C) Adenom **D)** Teratom
E) Metaplazi

Doğru cevap: B

Metaplazi, matür bir hücre tipinin başka bir matür hücre tipine dönmesi ile karakterize adaptasyon şeklidir.

12. sorunun açıklamasına bakınız.

15. Aşağıdakilerden hangisi yerleştiği organın matür hücre ve dokularında organizasyon bozukluğu gösteren kitle oluşumu ile karakterizedir? (Eylül 2005)

A) Adenom **B)** Teratom
C) Koristom **D)** Hamartom
E) Melanom

Doğru cevap: D

Hamartom: Bir malformasyondur, bir dokuda bulunması gereken öğelerin disorganize ve kitle oluşturacak tarzda bulunmasıdır (Akciğerde; kan damarları, bronşlar ve kartilajın disorganize şekilde nodül oluşturarak bir arada bulunması-**kondroid hamartom**).

Koristoma: Bir organda normalde bulunmayan histolojik elemanların, organize tarzda, normal doku görünümde bulunmasıdır. İnce bağırsak mukozasındaki nodüler pankreatik hücre adaları ve adrenal hücrelerinin böbrek kapsülü altında bulunması gibi.

12. sorunun açıklamasına bakınız.

16. Aşağıdaki morfolojik bulgulardan hangisi hamartom ile uyumludur? (Nisan 2006)

A) Epidermiste ve altında nevüs hücreleri
B) Meckel divertikülündeki gastrik adacık
C) Dilin çizgili kas dokusundaki matür kıkırdak dokusu
D) Böbrek kapsülü altındaki sürrenal kalıntı
E) Mide mukozasındaki pankreatik nodül

Doğru cevap: A

Hamartom-koristom tanımları karşılaştırma sorusu olarak sorulabildiği gibi, organ örnekleri de rahatlıklar soru olarak gelebilir...

Hamartom: Bir malformasyondur, bir dokuda bulunması gereken öğelerin disorganize ve kitle oluşturacak tarzda bulunmasıdır (Akciğerde; kan damarları, bronşlar ve kartilajın disorganize şekilde nodül oluşturarak bir arada bulunması-kondroid hamartom, epidermis altında nevüs hücreleri).

Diğer şıkların hepsi organize yabancı histolojik elemanlar içermekte olup **koristom** ile uyumludur.

Tümörlerin İsimlendirilmesi İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Non-neoplastik lezyonlar...** Koristom ve hamartom

BENİGN VE MALİGN TÜMÖRLERİN AYRIMI

1. Farklı iki dokudan çıkan malign tümör hücrelerinin biyokimyasal veya antijenik yönden benzer özellik göstermesine ne ad verilir? (Eylül 88)

A) Konverjans
B) Kontakt inhibisyon
C) Represyon
D) Ekspresyon
E) Kannibalismus

Doğru cevap: A

Yine klasik bir neoplazi terminolojisi sorusu.

Tarif edilen durum **konverjans** olayıdır.

Kontakt inhibisyon temasla büyümenin durmasıdır.

Kannibalismus tümör hücrelerinin birbirini bir anlamda yemesidir. Malign tümörlerde kontakt inhibisyon kaybı vardır. Kannibalismus'a örnek olarak **büyük hücreli akciğer kanseri** verilebilir.

Represyon, herhangi bir uyarıya karşı bir ya da bir grup genin ekspresyonunun durdurulmasıdır.

Ekspresyon, bir genin fonksiyonel bir protein üretmesini tanımlar.

2. **Aşağıdakilerden hangisi tümör hücresinin köken aldığı hücreye morfolojik benzerliğinin ifadesidir?** (Eylül 2002)

A) Displazi
B) Diferansiyasyon
C) Metaplazi
D) Atipi
E) Anaplazi

Doğru cevap: B

Diferansiyasyon, hem tanım, hem de doku örnekleri olarak sıklıkla sorulan bir soru havuzudur.

Diferansiyasyon, bir tümör hücresinin köken aldığı orjinal dokuya morfolojik olarak benzerliğini ifade eden bir terimdir. Türkçesi "derece"dir. Histopatolojik olarak yapılır.

Köken aldığı dokuya benzerliği fazla olan neoplazmlar **iyi diferansiye;** benzerliğin az olduğu neoplazmlar da **kötü diferansiye** olarak isimlendirilir. "Grade" ile ifade edilir.

Displazi, morfolojik olarak hücrelerde düzensiz matürasyon ve yerleşim bozukluğu, çekirdek şekil ve boyutlarında belirgin farklılıklar (pleomorfizm) ve artmış, sıklıkla da anormal mitozlarla karakterizedir. Çoğu kez malignite öncüsü olan, serviks çok katlı yassı epitelinin displazisi buna bir örnektir.

Metaplazi, matür bir hücre tipinin başka bir matür hücre tipine dönmesi ile karakterize adaptasyon şeklidir.

Atipi, hücrelerin biçim, boyut ve büyüklük olarak matürasyon özelliklerini kaybettiği ve artık premalign olan bir lezyonu tanımlar.

Anaplazi, diferansiyasyonun hiç olmadığı, orjinal dokuya hiç benzemeyen tümör hücreleri için kullanılır. Yüksek grade'li tümörlerdir.

Neoplazmlar, konak dokuya hiçbir fayda sağlamaksızın, normal dokunun fonksiyon ve canlılığını tüketerek gelişirler ve konağın kontrol mekanizmalarından büyük ölçüde bağımsızdırlar.

3. **Aşağıdakilerden hangisi bir tümörün diferansiye oluşunun belirtisidir?** (Eylül 88)

A) Ana dokuya benzerliği
B) Metastaz yapma özelliği
C) Malignite derecesinin yüksek oluşu
D) Tümörün iyi sınırlı olmayışı
E) Tümörün tedavisinin zor oluşu

Doğru cevap: A

Diferansiyasyon, bir tümör hücresinin köken aldığı orjinal dokuya morfolojik olarak benzerliğini ifade eden bir terimdir. Undiferansiye hücrelerden oluşan malign tümöre **"anaplastik tümör"** denir.

Anaplazi, malignitenin çok önemli bir kriteridir ve **pleomorfizm, hiperkromazi ile sık ve atipik mitoz** bulunur. Benign neoplazmlar birbirine çok benzeyen iyi diferansiye hücrelerden oluşur.

Glob korne (keratin incileri) ve **tek hücre keratinizasyonları** epidermoid karsinomda görülür. Bu iki özellik ve intersellüler köprüler epidermoid karsinomda iyi diferansiyasyon belirtileridir. Bu tüm organlarda görülen **epidermoid karsinomlar** için geçerlidir.

4. **Aşağıdaki sarkomların hangisinde tümörü oluşturan hücrelerin diferansiyasyonu <u>en iyidir</u>?** (Nisan 2003)

A) Evre (stage) I liposarkom
B) Evre (stage) II leyomiyosarkom
C) Evre (stage) III liposarkom
D) Derece (grade) I leyomiyosarkom
E) Derece (grade) III osteosarkom

Doğru cevap: D

Burada evre ve derece kavramını soruyorlar. Evresi düşük olup diferensiyasyon olarak kötü tümörler olabilir. Burada cevap derece (grade) I leyomiyosarkomdur. Derece (grade) III osteosarkom çok sayıda anaplastik hücreler içerir.

Dereceleme ve Evreleme

Klinik yaklaşımı planlamada ve prognoz değerlendirmesinde kullanılan klinik ölçütlerdir.

A. Dereceleme

Lezyonun hücresel **diferansiyasyon** derecesine göre histopatolojik olarak değerlendirilmesidir. Grade ile ifade edilir.

B. Evreleme

Tümörün **yayılımı veya lokalizasyon derecesinin** klinik olarak değerlendirilmesidir.

Genel olarak histopatolojik derecelemeye göre **prognozla daha yakından ilişkili**dir. Ancak her iki yaklaşım da faydalıdır.

Yaygın olarak kullanılan **TNM** sistemi buna örnek oluşturur, burada tümörün boyutu ve yayılımı (T), lenf düğümü tutulumu (N) ve metastazlar (M) değerlendirilir.

Kolorektal karsinomlarda **Dukes sistemi** ve Hodgkin lenfoma ile Hodgkin dışı lenfomalarda **Ann Arbor sisteminde** olduğu gibi bazen spesifik tümörlere özgü evrelemeler de olur.

5. **Aşağıdakilerden hangisinde temel özellik tümörün diferansiyasyonunda bozukluktur?** (Eylül 2004)

A) Skiröz karsinom
B) Karsinoma in situ
C) Anaplastik karsinom
D) Medüller karsinom
E) Karsinosarkom

Doğru cevap: C

Yine terminolojiyi yakından ilgilendiren bir soru tipi. Kötü diferansiyasyonun anaplazi ile anıldığını mutlaka bilmeliyiz.

Differansiyasyon; tümör hücrelerinin o dokunun orijinal hücrelerine benzemesi demektir ve **"grade"** ile derecelendirilir. Grade arttıkça differansiyasyon azalır.

Anaplazi, diferansiyasyonun hiç olmadığı, orjinal dokuya hiç benzemeyen tümör hücreleri için kullanılır. Yüksek grade'li tümörlerdir.

Skiröz Kanser: Meme, prostat, pankreas kanserlerinde olduğu gibi **aşırı fibröz stromaya (desmoplazi)** sahip, sert kıvamlı kanserlere **skirröz kanser** denir.

Karsinoma in situ: Bazal membrane sağlam olmakla birlikte tam kat epitel atipisi olan lezyonlardır ve premaligndir.

Karsinosarkom: Hem malign epitelyal, hem de malign stromal component içeren tümörlerdir.

6. **Tümör hücrelerinin biçim, büyüklük ve boyanma özellikleri açısından birbirlerinden farklı olmaları nasıl isimlendirilir?** (Eylül 2004)

A) Atipi
B) Pleomorfizm
C) Anaplazi
D) Displazi
E) Andiferansiyasyon

Doğru cevap: B

Neoplazi konusunda çok önemli olan bir başka terminoloji de pleomorfizmdir. Tanım ve klinik özellik olarak sık sorulur.

Anaplazi: Diferansiyasyon olmaması ya da normal hücrelerin yapısal ve fonksiyonel diferansiyasyonunun kaybolmasıdır. Anaplastik hücreler belirgin **pleomorfizm** gösterirler, boyut ve şekilleri farklıdır. Çekirdeklerin hiperkromatik (koyu renkli boyanması) ve büyük olması karakteristiktir. Çekirdek sitoplazma oranı 1:1'e yaklaşır (Normalde 1:4-1:6). Dev hücreler veya dev boyutlu tek bir çekirdek ya da çok sayıda çekirdek içerebilir. Anaplastik çekirdekler değişken ve boyut ve şekilleri tuhaftır, kromatin kaba ve kümelidir, mitozlar sık ve atipiktir.

Displazi: Düzensiz ancak neoplastik olmayan proliferasyonlara denir.

Atipi, matür hücrelerin matürasyon kriterlerini kaybetmesine verilen isimdir.

Andiferansiyasyon: Yüksek dereceli, kötü difersansiye tümörler için kullanılan bir terimdir.

7. **Malign neoplazmlarda hücre diferansiyasyonun kaybını ifade eden terim aşağıdakilerden hangisidir?** (Mayıs 2011)

A) Pleomorfizm
B) Hiperkromazi
C) Displazi
D) Anaplazi
E) Aplazi

Doğru cevap: D

Bu soru klasik bir neoplazi tanım sorudur. Neoplazi terim bilginizi ölçmektedir.

Anaplazi bir tümör hücresinin köken aldığı hücreye benzememesidir. Yani hiç diferansiye olmamasıdır.

Pleomorfizm tümör hücrelerinin çekirdeklerinin farklı boyut ve büyüklükte olmasıdır.

Hiperkromazi tümör hücre nükleuslarının koyulaşmasıdır.

Displazi hücre diziliminin ve sıralanmasının bozulmasıdır. Bir anlamda epitel içine sınırlı kanserdir. Bir sonraki aşaması karsinoma in situdur

Aplazi bir organın gelişmeyip rudimenter artık şeklinde varoluşunu tanımlamaktadır.

- **Bir tümörün köken aldığı hücreye benzemesi...** Diferansiyasyon... Grade ile ifade edilir.
- **Diferansiyasyonun hiç olmaması ya da tamamen kaybı...** Anaplazi
- **Matür hücrenin, immatür görünüm ve atipi kazanması...** Displazi

8. **İn situ karsinom ile invaziv karsinom ayırımında kullanılan özellik aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2013)

A) Polarite kaybı
B) Bazal membranın sağlam olması
C) Artmış mitotik indeks
D) Atipik hücreler
E) Nükleer pleomorfizm

Doğru cevap: B

Soru çok temel bir bilgiyi sorgulamaktadır! In situ ile invazif karsinomu ayırt edebilmek çok çok önemli.

İn situ ve invaziv kanser ayrımı bazal membran sağlamlığına bakılarak yapılır. Bazal membran intakt ise **in situ,** bazal membran geçilmiş ise **invaziv kanser** denir.

Polarite kaybı, artmış mitotik indeks, atipik hücreler (koyu nükleuslu, atipik mitozlu hücreler) ve **nükleer pleomorfizm** (çekirdeklerin farklı boyut ve büyüklükte olması) **atipinin** (anaplazinin) kriterleridir.

Karsinoma in situ nedir... Tüm epitel katlarını içeren displazi... reversibledir.

9. **Aşağıdakilerden hangisi displaziyi tanımlar?** (Eylül 88)

A) Hücrelerin normal, fizyolojik çoğalması
B) Epitel hücrelerinin vakuolizasyon göstermesi
C) Epitel hücrelerinin indiferansiye özellik göstermesi
D) Epitel hücrelerinin şekil, büyüklük ve dizilim farklılıkları göstermesi
E) Bir hücre tipinin diğer bir hücre tipine dönüşmesi

Doğru cevap: D

Neoplazinin en önemli terimlerinden biri de displazidir. Hem tanımı, hem klinik özelliği çok sık sorulur.

Displazi, en sık epitelde görülür. Displazi epitelde hücrelerin birbirine benzerliği ve diziliminin bozulmasıdır. Pleomorfizm ve hiperkromazi vardır. Normalde bazalde görülebilen mitoz daha üstte bulunur. Displazi mutlaka kansere dönüşmez. Hafif displazi geri dönebilir aynı kalabilir veya ilerleyebilir. Displazi epitelin **tüm katını** tutarsa **karsinoma in situ** denir.

Hücrelerin normal, fizyolojik çoğalması **hiperplazinin;** epitel hücrelerinin vakuolizasyon göstermesi, **reversibl hücre hasarının;** epitel hücrelerinin indiferansiye özellik göstermesi, **anaplastik bir malign tümörün;** bir hücre tipinin diğer bir hücre tipine dönüşmesi ise **metaplazinin** özellikleridir.

Displazi - İnsitu Karsinom - İnvazyon İlişkisi

Organ	Displazik lezyon	İnsitu lezyon	İnvaziv lezyon
Kalın bağırsak	Adenomatöz polip		Adenokarsinom
Akciğer	Atipik adenomatöz hiperplazi	Bronkioloalveolar kanser	Adenokarsinom
Meme	Epitel hiperplazisi	İnsitu duktal veya in situ lobüler kanser	İnvaziv duktal ya da lobüler kanser
Testis		İntratübüler germ hücreli neplazi	Seminom
Serviks	CIN I-II-III	İn situ kanser	Mikroinvaziv karsinom, İnvaziv karsinom

10. Aşağıdaki patolojik değişikliklerden hangisinin maligniteye dönüşme olasılığı en yüksektir? (Nisan 2003)

A) Hiperplazi
B) Atrofi
C) Agenezi
D) Displazi
E) Fibrozis

Doğru cevap: D

Premalign olan lezyonların tamamının hücresel atipi (displazi) içeren lezyonlar olduğunu bilmek zorundayız.

Hiperplazi, hücre sayısının artmasıdır, fizyolojik ve patolojik olabilir. Patolojik olduğunda örneğin endometriyum ve memede kansere ilerleyebilir. **Atrofi** ve **agenezi** kansere ilerlemez.

Displazi, kanser gelişim sürecindeki kanserden önceki son basamaktır. Hafif displazi bazen gerileyebilir, aynı kalabilir ama daha ağır displazi ve daha sonra kansere de dönüşebilir. Seçenekler içinde displazi maligniteye en fazla dönüşenidir.

11. Aşağıdakilerin hangisinde malign neoplazm gelişim riski istatistiksel olarak en düşüktür? (Eylül 2006)

A) Servikal skuamöz displazi
B) Uterus leiyomiyomları
C) Kronik ülseratif kolit
D) Endometriyal atipik hiperplazi
E) Hepatik siroz

Doğru cevap: B

Leiyomiyomlardan leiyomiyosarkom gelişme riski çok düşüktür. Leiyomiyosarkomlar genellikle primer ortaya çıkarlar. Leiyomiyomla leiyomiyosarkom ayrımında **atipi, mitoz ve nekroz** çok önemlidir.

Serviks karsinomu **servikal displazi**den,

Endometriyal karsinomların çoğu **atipik endometriyal hiperplazi**den köken alabilir.

Hepatik sirozda hepatoselüler karsinom,

Kronik ülseratif kolitte ise kolon adenokarsinomu riski artmıştır.

Benign prostat hiperplazisinden prostat kanseri, tiroid folliküler adenomundan folliküler karsinom GELİŞMEZ!...

PREKANSERÖZ HASTALIKLAR

- **Lökoplakiler:** Ağız, vulva, penis, deri ve mukozalarda yer alabilen beyaz lezyonlardır.
- **Eritroplaki:** %50 den fazla malignleşir.
- **Adenomatöz polipler:** Özellikle villöz tipte malignleşme olasılığı fazladır.
- **Deride kronik fistül ağızları ve ülser alanları:** Kronik osteomiyelitin neden olduğu kronik irritasyon zemininde, yanık skarlarında (marjolin ülser) skuamöz hücreli kanser gelişebilir.
- **Aktinik keratoz:** Skuamöz hücreli karsinom gelişebilir.
- **Siroz:** Hepatosellüler karsinom gelişir.
- **Endometriyal hiperplazi:** Endometriyum kanseri gelişebilir.
- **Bronşial ve serviks uteride metaplazi ve displazi:** Skuamöz karsinom gelişebilir.
- **Kronik gastrit:** Adenokanser, lenfoma gelişebilir.
- **Displastik nevus:** Malign melanoma dönüşebilir.
- **Fibrokistik hastalık:** Eger hiperplazi eşlik ederse meme kanseri gelişebilir.
- **Komplet moller:** Koryokarsinom vakalarının % 50'sinden sorumlu olan benign koryonik villüs neoplazmlardır.

DİKKAT!!

- **Endometriyal polipler,** menorajinin sık bir nedenidir, fakat prekanseröz değildir.
- **Liken sklerozis,** lökoplaki ile kendini gösteren benign bir vulvar dermatozdur.
- **İntraduktal papillom,** 50 yaş altındaki kadınlarda en sık kanlı meme başı akıntısı nedeni olan benign bir tümördür, prekanseröz değildir. Çok sayıda papillomun olduğu **intraduktal papillomatozis ise prekanserözdür.**
- **Travmatik yağ nekrozu,** meme kanserini taklit eder fakat prekanseröz değildir.

12. Bir tümör için aşağıdakilerden hangisi kesin malignite kriteridir? (Nisan 2008)

A) Metastaz yapması
B) Sık mitoz içermesi
C) Kapsüllü olmaması
D) Hızlı büyümesi
E) Nekroz içermesi

Doğru cevap: A

Metastaz, o kadar önemli bir terimdir ki, hem tanımı, hem klinik özelliği, hem yayılma yolları ve ilgili tümörler, hem de istisnaları açısından defalarca TUS sorusu olmuştur.

Metastaz, ana tümörden ayrı ikinci bir tümör odağı oluşması olarak tanımlanır. Lenfatikler, kan damarları, vücut kaviteleri yoluyla olabilir. Metastaz yapan kesin olarak malign kabul edilir. Ancak **bazı beyin tümörleri, derinin bazal hücreli karsinomu** gibi tümörler malign olmalarına rağmen hemen hemen hiç metastaz yapmazlar.

- **Vücut kaviteleri yoluyla metastaz: Mezotelyoma** (plevra yoluyla akciğere), **Krukenberg tümörü** (midenin taşlı yüzük hücreli karsinomunun overe periton yolu ile metastazı), **medulloblastom** ve **ependimom** (BOS yoluyla yayılım).
- **Lenfatikler yoluyla metastaz: Karsinomlar en fazla lenf nodlarına metastaz yaparlar.** Ancak tiroid folliküler karsinomu, prostat kanseri, renal hücreli karsinom ve hepatoselüler kanser sık hematojen metastaz yapar.
- **Hematojen metastaz: Sarkomler en fazla hematojen metastazı yaparlar.** Venöz dolaşımın yönü nedeni ile akciğer ve karaciğer sık tutulur.
- **Venlere invazyon yolu ile yayılım:** Renal hücreli karsinom, adrenokortikal karsinom, hepatoselüler karsinom, Willms tümörü.
- **Komşuluk yolu ile yayılım ve nöral invazyon** diğer metastaz yöntemleridir.

Bir tümör hücresinin **sık mitoz** içermesi, **hızlı büyümesi**, tümörün **kapsüllü olmaması** ve **nekroz içermesi** tümörün malign olduğunu gösteren yardımcı kriterlerdir.

13. Aşağıdaki tümörlerden hangisi çok nadir metastaz yapar? (Eylül 97)

A) Yassı hücreli akciğer kanseri
B) Derinin bazal hücreli kanseri
C) Berrak hücreli böbrek kanseri
D) Yassı hücreli larinks kanseri
E) Küçük hücreli akciğer kanseri

Doğru cevap: B

Bazal hücreli kanser ise baş ve boyunun güneş gören yerlerinde yerleşir. İnci tanesi benzeri bir papül şeklinde görülür. Tümör hücre gruplarının etrafındaki hücrelerin çekirdekleri **"çit=palizat"** görünümü oluşturacak şekilde dizilmişlerdir. **Lokal olarak agresif** olabilmelerine karşın hemen hemen **hiçbir zaman metastaz yapmaz**lar.

12. sorunun açıklamasına bakınız

14. Epitelyal malign tümör metastazları <u>en çok</u> aşağıdaki yollardan hangisi ile olur? (Eylül 87)

A) Lenfojen
B) Hematojen
C) Komşuluk
D) İmplantasyon
E) İnokülasyon

Doğru cevap: A

12. sorunun açıklamasına bakınız

15. Yumuşak doku sarkomları kan yoluyla <u>en sık</u> nereye metastaz yapar? (Nisan 92)

A) Karaciğer
B) Deri
C) Akciğer
D) Kemik
E) Beyin

Doğru cevap: C

Yumuşak doku sarkomları özellikle yüksek gradeliler **en sık akciğere** metastaz yapar. Bu ortalama % 40'dır. Lokal rekürrens ortalama % 20, multipl yerleşim ise % 14 oranında görülür.

16. Malign mezenkimal tümörler (sarkomlar) <u>en sık</u> hangi yolla metastaz yaparlar? (Nisan 2003)

A) Hematojen
B) Lenfatik
C) Cerrahi ekim
D) İmplantasyon
E) Kontakt yayılım

Doğru cevap: A

12. sorunun açıklamasına bakınız.

17. Yumuşak doku sarkomları kan yoluyla <u>en sık</u> nereye metastaz yapar? (Eylül 95)

A) Karaciğer
B) Deri
C) Akciğer
D) Kemik
E) Beyin

Doğru cevap: C

15. sorunun açıklamasına bakınız.

18. <u>En fazla</u> metastaz yapan tümör aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 93)

A) Atrial miksoma
B) Bazal hücreli karsinom
C) Malign melanoma
D) Osteosarkom
E) Skuamöz hücreli karsinom

Doğru cevap: C

Metastaz deyince akla ilk gelen tümör malign melanomdur.

Malign melanom, deri, oral veya anogenital mukoza nadiren özefagus, meninks ve gözden kaynaklanabilir. **En önemli belirti renk değiştiren pigmente lezyondur.** Tümörün **vertikal yayılımı** derinliği prognozda en önemli kriterdir. Çok sık metastaz yapar. **En sık karaciğer, akciğer** ve **GİS**'e metastaz yapar. Otopside vakaların yarısında kalbe metastaz vardır **Malign melanom** bazen **spontan regresyon** da gösterebilir.

- **Karsinom olduğu halde hematojen yayılımın sık görüldüğü tümörler:** Tiroid karsinomları (Özellikle folliküler karsinom), prostat kanseri, renal hücreli kanser ve hepatoselüler kanser!

19. Vena kava inferiorda tümöral trombüs oluşturma eğilimi olan kanser tipi aşağıdakilerden hangisidir? (Aralık 2010)

A) Kolon karsinomu
B) Servikal karsinom
C) Adrenokortikal karsinom
D) Vajen kanseri
E) Mesane karsinomu

Doğru cevap: C

Neoplazi

Sorunun amacı tümöral metastaz yolları ve tümörlerin metastaz rotalarının bilinip bilinmediğini ölçmektir.

Vena kava inferiorda tümöral trombüs oluşturmak genellikle venöz dolaşımı direkt vena kava içine olan organlardan özellikle **böbrek ve karaciğerin** primer tümörlerinden beklenir. **Adrenokortikal (sürrenal korteks) karsinomları, benzer şekilde venöz dolaşımı direkt vena kava üzerinden kalbe ulaşan tümörlerdendir.**

Bu sorunun en kolay doğru cevaplanma yolu şıkları eleyerek gitmektir.

Kolon karsinomları, en sık hematojen metastazını **karaciğere** yapar, ardından buradan akciğere metastaz yapabilir; karaciğerin metastaz yolu üzerinde olması vena kava inferior trombüsü gelişimini önlemektedir.

Benzer şekilde **vajen ve servikal karsinomlar da** sıklıkla ilk metastazlarını **karaciğere** yaparlar ve vena kava inferiorda trombüs oluşturma riski anlamlı ölçüde azalır. **Mesane karsinomları,** öncelikle karaciğere ardından vena kava üzerinden akciğere metastaz yaparlar.

Şıklarda verilen malign tümörlerden sadece **adrenokortikal karsinom** direkt vena cava inferiora ulaşabilen ve burada trombüs oluşturabilecek tümördür.

20. Aşağıdakilerden hangisi tümöral infiltrasyona karşı <u>en yüksek</u> direnci gösterir? (Nisan 88)

A) Çizgili kas dokusu
B) Stromal bağ dokusu
C) Yağ dokusu
D) Kıkırdak dokusu
E) Kemik dokusu

Doğru cevap: D

Metastaz bölgeleri nasıl çok sık soruluyorsa, metastaza dirençli olan istisna bölgeler de sık sorulur.

Kıkırdak dokusu ve **arter duvarı** metastaza karşı dirençlidir.

- Ayrıca çizgili kas dokusu **antiproteaz** içermesi nedeniyle tümör dokusununu buraya yerleşmesi oldukça zordur. **Dalak** da bir solid organ olmasına rağmen metastatik tümör nadir görülür.
- Kıkırdak dokusu ve kornea **avaskülerdir**, uzak metastaz nadirdir.

21. Malign tümörlerin infiltratif gelişmesine karşı <u>en yüksek</u> direnç hangi dokuda görülür? (Eylül 88)

A) Skatrisyel bağ dokusu
B) Organların stroması
C) Deri altı yağ dokusu
D) Kemik dokusu
E) Kıkırdak dokusu

Doğru cevap: E

20. sorunun açıklamasına bakınız.

Benign ve malign tümörler arası karakter farklılıkları

	Benign	Malign
Büyüme hızı	Yavaş	Hızlı
Mitoz	Az	Çok
Nükleer kromatin	Normal	Artmış ve kabalaşmış
Differansiasyon	İyi	Kötü
Lokal büyüme	Ekspansif	İnvazif
Kapsül	Sıklıkla mevcut	Yok
Doku destrüksiyonu	Minimal	Belirgin
Damar invazyonu	Yok	Sıklıkla mevcut
Metastaz	Yok	Sıklıkla mevcut
Konağa etki	Anlamsız	Anlamlı

Kanser hücrelerinin fizyolojilerinde oluşması beklenen değişiklikler

Kendilerine yetecek büyüme sinyali üretebilme	Onkogen aktivasyonu ile sağlanır
Büyümeyi baskılayan sinyallere duyarsız olmak	Tümör supresör genlerin inaktive olması
Hücresel metabolizma değişimi	Aerobik glikoliz (Warburg etkisi)
Apoptozun önlenmesi	Apoptozu durduran mutasyonlarla
Replikasyon potansiyelinin sınırsız hale getirilmesi	Stem cell gibi telomeraz aktivitesi kazanması
Yeterli anjiogenezin sağlanması	VEGF üretimi ile
İnvazyon ve metastaz yapabilme	Matriks metalloproteinazların üretimi ile
Konak immün yanıttan kaçabilme	

TÜMÖR EPİDEMİYOLOJİSİ VE MEKANİZMASI

1. Erkekte <u>en sık</u> görülen kanser aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 88)

A) Prostat
B) Mide
C) Kolon
D) Mesane
E) Akciğer

Doğru cevap: A

Kadın ve erkeklerde en sık görülen tümörler

Erkekler	%	Kadınlar	%
Prostat kanseri	32	Meme kanseri	32
Akciğer	16	Akciğer	13
Kolon-rektum	12	Kolon-Rektum	13
Üriner Trakt	9	Endometrium	8
Lösemi Lenfoma	6	Over	4
Melanom	3	Lösemi lenfoma	6

Kadında ve erkekte en sık ölüme neden olan üç kanser

Erkekler	%	Kadınlar	%
1. Akciğer	33	1. Akciğer	23
2. Prostat	13	2. Meme	18
3. Kolon-rektum	10	3. Kolon-rekt.	11

2. **Aşağıdakilerden hangisi genellikle erişkinlerde görülen bir tümördür?** (Eylül 2013 Orijinal)

A) Nöroblastom
B) Pulmoner blastom
C) Hepatoblastom
D) Pankreatoblastom
E) Nefroblastom

Doğru cevap: B

Hangi tümörün hangi yaşta ortaya çıktığı ve tümörlerin önemli özellikleri sıklıkla sorulurlar.

Retinoblastom, Wilms tümörü, hepatoblastom, rabdomiyosarkom çocukluk çağının malign tümörleridir.

Nöroblastom: Çocukluk çağında sürrenalde görülen ileri dercede malign bir tümördür. Salgıladığı maddelere bağlı idrarda **HMA** ve **VMA** izlenir. **Homer Wright** rozetleri tipiktir. Orta hattı geçer, sınırları düzensiz ve kalsifiyedir. **N-myc** mutasyonu kötü prognoza işaret eder.

Nefroblastom (Wilms tümörü): Çocukluk çağında böbrekte yerleşimi ile hipertansiyon hematüri gibi klinik semptomlarla ilerler. Orta hattı aşmaması, yüzeyinin düzenli olması ile klinik olarak nöroblastomdan ayrılır. Trifazik (1- immatur stroma 2-blastem 3-tübül yapıları) olabilir. WT-1 mutasyonu izlenir.

Hepatoblastom: 0-3 yaş arası izlenen karaciğer tümörüdür. Alfa-feto-protein, gonodotropinler yüksek olarak izlenir. Bifazik, epitelyal ve mezenkimal alanlar içerebilir.

Pankreatoblastom: Pankreatoblastom 1 ile 15 yaş arası görülen nadir bir tümördür. Mikroskobik olarak skuamoz adalar ile karışık asiner hücrelerden oluşur. Malign bir tümör olmakla beraber prognoz pankreatik adenokarsinomdan daha iyidir.

Pulmoner blastom: Embriyonel akciğer dokusuna benzeyen malign bir tümördür. Embriyonel görünümüne rağmen adultlarda ortaya çıkar. Glanduler ve embriyonel mezoderme benzer iğsi hücreler içerir. Genelde sigara içen hastalarda görülür.

3. **Benzen, aşağıdaki neoplazmlardan hangisinin etiyolojisinde rol oynar?** (Mayıs 2011)

A) Lösemi
B) Akciğer kanseri
C) Deri kanseri
D) Nazofarenks kanseri
E) Karaciğer kanseri

Doğru cevap: A

Malignitelerin etyolojik ajanları her zaman sorulma potansiyelleri vardır.

"Meslek hastalığı olarak gelişebilecek olan maligniteler" başlıklı tabloya bakınız.

4. **Çevresel erionite maruz kalan kişilerde <u>en sık</u> görülen malign tümör aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2006)

A) Malign timoma
B) Hepatoselüler karsinom
C) Malign mezotelyoma
D) Mesane değişici epitel karsinomu
E) Malign melanom

Doğru cevap: C

Tümör- etyolojik ajan konusu çok sık sorulur.

Erionit, asbestten 600-800 kat karsinojen bir madde olup **malign mezotelyomaya** neden olmaktadır.

Batı ülkelerinde mesleksel veya asbest madenleri çevresinde yaşayanlarda oluşan çevresel temas sonucu gelişen mezotelyoma; Türkiye, Kıbrıs, Yunanistan, Afganistan, Korsika, Bulgaristan gibi ülkelerde asbest ile karışmış toprağın (beyaz toprak) ev işlerinde (domestik kullanım) kullanılmasına ikincil temas sonucunda gelişmektedir.

Asbest tek bir mineral olmayıp fibröz hidroksi silikat ailesine verilen isimdir, esas olarak 2 ana grupta incelenmektedir:

1. Serpentin grubu ("chrysotile", beyaz asbest)
2. "Amphibole" ("crocidolite"= mavi, "amosite") grubu

Beyaz asbest endüstride kullanılan asbest türü olup, diğer asbest türlerinin çıkarılması ve kullanılması yasaklanmıştır. **Malign Plevral Mezotelyoma** ile en çok ilişkili olan asbest türü **"amphibole"** grubu yani **"crocidolite"** asbesttir.

Türkiye'de ise sorun esas olarak çevresel olup, Orta ve Güneydoğu Anadolu'da önemli bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır. Türkiye'de ayrıca Kapadokya bölgesinde 3 köyde (Tuzköy, Karain ve Sarıhıdır köylerinde) diğer asbest olmayan bir mineralin Malign Plevral Mezotelyoma epidemisine yol açtığı bulunmuştur. Bu mineral fibröz "zeolite" (erionit) olarak adlandırılmaktadır.

Meslek hastalığı olarak gelişebilecek olan maligniteler		
Etken	**Malignite çıkış alanı**	**Karşılaşma veya meslek**
Arsenik	Akciğer, deri, hemanjiyosarkom	Metal buharı, metal alışımı, elektrik ve yarı iletken sanayi, mantar ve parazit ilaçları
Asbestoz	Akciğer, mezoteliyoma, özofagus, mide, kalın bağırsak, larinks kanseri	Toprak (çevre), ısıya dayanıklı ürünler
Benzen	Lösemi, Hodgkin	Çözücü yağlar, özellikle boya, lastik, temizleme ürünleri ve deterjanlar
Berilyum	Akciğer	Uzay araçları ve yakıtları, nükleer reaktörler ve uzay araçlarında kullanılar hafif metal alaşımları
Cadmium	Prostat	Sarı pigment ve fosfor içerir. Lehimlerde bulunur. bataryalar ve kaplama metallerinde
Chromium	Akciğer	Metal alışımları, boyalar, pigmentler, koruyucular
Ethylen oksit	Lösemi	Meyveler için olgunlaştırıcı ajan, tekstil, medikal sterilizasyon
Nikel bileşikleri	Burun, akciğer	Nikel kaplamalar, demir alışımları, seramik, bataryalar
Rodon gazı	Akciğer	Uranyum içeren mineraller
Vinyl chloride	Anjioysarkom, karaciğer	Soğutucular, plastikte
Erionid	Mezotelyoma	

Erionit en güçlü karsinojen olarak kabul edilmekte olup, bu köylerde evlerin yapıldığı tüf kayaları ile evlerin dayanağı ve kiler olarak kullanılan mağaraların duvarlarında bulunmuştur.

Diğer şıklarda verilen tümörlerin etyolojisinde arionit bulunmaz.

5. **Sigara içenlerde hangi kanserin gelişmesinde artış beklenmez?** (Nisan 94)

A) Mesane karsinomu **B)** Larinks karsinomu
C) Böbrek karsinomu **D)** Pankreas karsinomu
E) Prostat karsinomu

Doğru cevap: E

Sigara, polisiklik hidrokarbonlar, beta naftilamin, nitrozamin ve nikotin gibi etkenlerle karsinojendir. Larinks, özefagus, akciğer, böbrek, pankreas ve mesane kanserine yol açar. Prostat kanserinde etkisi yoktur.

Prostat kanseri risk faktörleri tam olarak net değildir. Etyolojide yaş, aile hikayesi, hormonal faktörler ve çevresel faktörler suçlanmaktadır.

6. **Aşağıdakilerden hangisinde karsinom riski en yüksektir?** (Nisan 2004)

A) Endometrial hiperplazi
B) Pubertede meme bez epitelinde hiperplazi
C) Gebelikte hipofizde laktotrop hücre hiperplazisi
D) Gebelikte tiroid folikül epitel hücre hiperplazisi
E) Parsiyal hepatektomi sonrası hepatosit hiperplazisi

Doğru cevap: A

Şıklarda verilen lezyonlardan hangisi displazi içeriyor ya da hangisinden displazi gelişme riski var diye düşünüldüğünde yapılabilecek bir soru. Çünkü endometriyumun östrojen etkisi ile sürekli uyarımı displazi gelişmesi için bir risk faktörüdür.

Endometriyal hiperplazi östrojenin nisbi ve uzun süren **yüksekliği** ile oluşur. Karsinom riski **yüksektir.** Endometriyal hiperplazi ve karsinom için **risk faktörlerine** de isterseniz tekrar göz atalım. Çok soruluyor!

- Menopoz sırası anovülasyon,
- Progestinsiz östrojen kullanımı,
- Östrojen üreten ovaryan lezyonlar (**Stein-Leventhal Sendromu, granüloza hücreli tümör, kortikal stromal hiperplazi** gibi),
- Erken menarş,
- Geç menopoz,
- Hiç doğum yapmama ya da geç yapma,
- İnfertilite,
- Obezite,
- Diabetes mellitus,
- Hipertansiyon.

Diğer şıklarda verilen örnekler fizyolojik hiperplazi örnekleridir.

7. **Etyolojisinde güneş ışığı olmayan tümör aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 95)

A) Bazal hücreli kanser
B) Skuamöz hücreli kanser
C) Dermatofibrosarkoma protuberans
D) Malign melanom
E) Aktinik keratoz

Doğru cevap: C

Yine bir etyoloji-kanser ilişkisini irdeleyen soru tipi. Edinsel tümörlerin risk faktörlerinin bilinmesi çok önemlidir.

UV ışınları pirimidin dimerleri oluşturarak yol açtığı **DNA hasarından dolayı** karsinojeniktir.

Dermatofibrosarkoma protuberans derinin, iyi sınırlı **primer fibrohistiyositik** tümörüdür. Lokal agresiftir. En sık gövdede görülür. Nadir metastaz yapar. Etyolojisinde güneş yoktur.

Bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli cilt karsinomu, malign melanom ve aktinik keratozda güneş ışığındaki ultraviyole ışınlar etkilidir.

Gorlin sendromunda herediter bazal hücreli karsinom erken yaşta ortaya çıkar. Kemik anomalileri, sinir, göz ve üreme sisteminde anomaliler vardır.

8. İyonize radyasyonun neden oldugu hücresel DNA zedelenmesi sonucu neoplazm gelişiminde, aşağıdaki genlerden hangisinin mutasyonu önemli rol oynar? (Nisan 2007)

A) c-abl **B)** k-ras **C)** c-myc **D)** p53 **E)** bcl-2

Doğru cevap: D

Kanser etyolojisinde en önemli edinsel risk faktörlerinden biri radyasyon maruziyetidir. Ama radyasyonun kanser yapabilmesi için de savunma mekanizmalarımızın çökmesi gerekir. Bu soru tam da bu savunma mekanizmasını soruyor.

Radyasyonun karsinogenezdeki etkileri:

Radyasyon pek çok gende mutasyona yol açabilmektedir.

Güneş ışınları, X ışınları vs. radyasyon içeren ışınlar birçok maligniteye neden olmaktadırlar. **Lösemi (en sık olan malignite), tiroid kanseri (özelikle papiller), meme kanseri, kolon ve akciğer kanseri** bunlardandır. Patogenezde ise krozomal mutasyonlar (translokasyon, kırılma, nokta mutasyon), protoonkogen aktivasyonu (sık görülen ras gibi), tümör süpresör gen inhibisyonu (Rb gibi), DNA'da **özellikle timin dimerleri** oluşumu yatmaktadır.

Soru şu yorumu istemektedir:

Radyasyon, hücre içinde pek çok gende mutasyon yapabilir. Normal bir hücrede **radyasyonun yaptığı mutasyonu tümör süpresör genler ortadan** kaldırmaya çalışır. **P53 geni,** DNA hasar gördüğünde, hücre siklusunu G1-S basamağında durdurarak DNA onarım genlerini aktive eder. Dolayısı ile **p53 (en ünlü tümör süpresör gen)** mutasyonu olan bir kişide **radyasyonun yaptığı DNA hasarı onarılamayacaktır. Bu durumda DNA'da meydana gelen hasar ya da mutasyon kalıcı hale geçecek ve hücre tümörleşecektir.** Bu da neoplazi gelişimini indükleyecektir.

9. Ultraviyole ışınlarının kanser yapıcı en önemli etkisi aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2009)

A) Apoptozu inhibe etmesi
B) DNA da pirimidin dimerleri oluşturması
C) Hücrede latent virusları aktive etmesi
D) Kök hücreleri proliferasyona zorlaması
E) Hücre farklılaşmasını inhibe etmesi

Doğru cevap: B

Sorunun amacı çevresel hastalıklar konusunda radyasyonun hasar mekanizmalarını bilip bilmediğinizi ölçmektir ve direkt bilgi sorusudur. Sorudaki en önemli parametresine dikkat !!!!!!

Doğru cevap **DNA da pirimidin dimerleri** oluturmasıdır. Radyasyonun **ana hasarı DNA üzerinedir** DNA' da nükleotidlerde oksidasyon ve yıkım, şeker- fosfat bağlarının yıkılması, çift iplikli DNA nın tek iplikli hale geçmesi gibi değişik hasar mekanizmaları görülür.

Apoptoz düzelenmesi, gen kontrolündeki bir mekanizmadır. **Bax ve P53** genleri apoptozu artırırken **Bcl-2** geni apoptozu azaltır.

Ultraviole Radyasyon

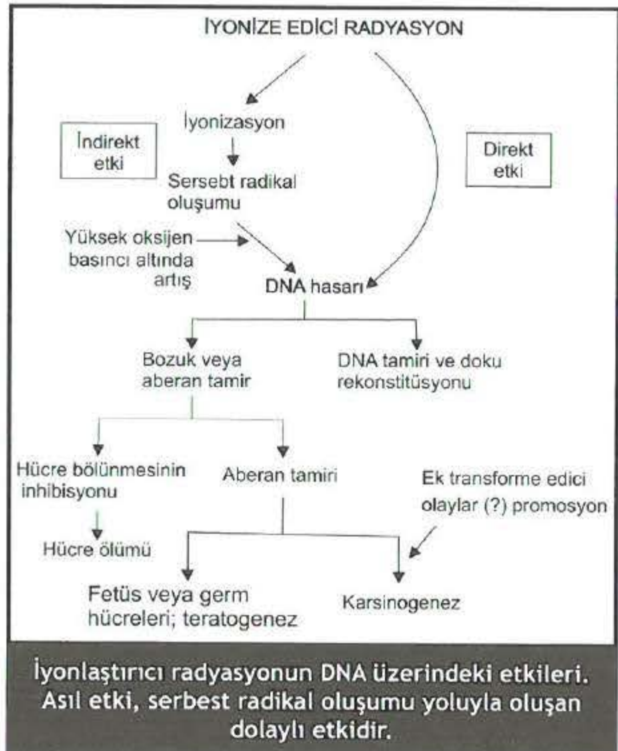
UVA (320-400 nm); Akut etki = 8-48 saatte eritem, langerhans hücrelerinde azalma, pigmentte artma, deride inflamasyon; Kronik etki = deri renginde artış, deri karsinomu

UVB (290-320nm); Akut etki = 3-24 saatte eritem, Langerhans hücrelerinde azalma, keratinositlerde apoptoz; Kronik etki = deri renginde artış, solar elastoz, deride erken yaşlanma, aktinik keratoz, deri karsinomu.

Pirimidin dimerlerinin oluşumu, p53 ve ras aktivasyonu üzerinden etki eder.

UVC (200-290nm); deri karsinomu: Ozon tabakası UVC yi ve kısmen UVB yi bloke eder.

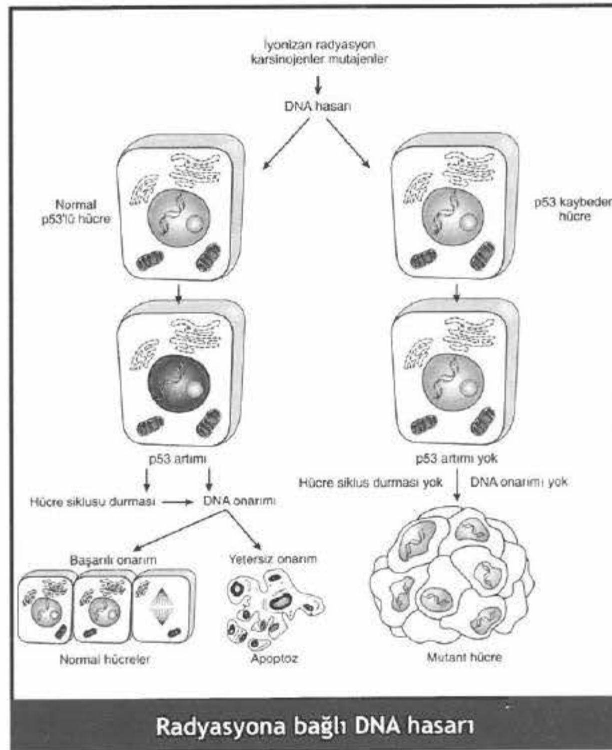
"Radyasyonun etkileri" başlıklı tabloya bakınız.



İyonlaştırıcı radyasyonun DNA üzerindeki etkileri. Asıl etki, serbest radikal oluşumu yoluyla oluşan dolaylı etkidir.

Neoplazi

Radyasyonun etkileri		
Organ	**Akut etki**	**Geç komplikasyon**
Kemik iliği	Atrofi	Hipoplazi, lösemi
Deri	Eritem	Epidermiste atrofi, dermisde fibrozis; radyodermit; kanser
Kalp	--	İnterstisyel fibrozis, konstriktif perikardit
Akciğer	Ödem, endotel ve epitel hücre ölümü	İnterstisyel ve intraalveolar fibrozis ve kanser
Gastrointestinal	Ödem, mukozada ülser	Ülser, fibrozis, striktür, adezyon, kanser
Karaciğer	Veno-oklüziv hastalık	Siroz, karaciğer tümörleri
Böbrek	Vazodilatasyon	Kortikal atrofi, interstisyal fibrozis
Mesane	Mukozal erozyon	Submukozal fibrozis, kanser
Beyin	Ödem, nekroz	Beyaz maddede nekroz, gliozis, kanser
Testis	Nekroz	Tubüler atrofi (sterilite)
Over	Foliküler atrezi	Stromal fibrozis (sterilite)
Tiroid	--	Hipotiroidi, kanser
Meme	--	Fibrozis, kanser
Timus, lenf nodu	Atrofi	Lenfoma



Radyasyona bağlı DNA hasarı

10. Aşağıdakilerden hangisi, DNA zinciri üzerinde pirimidin dimerleri oluşturarak mutasyona ve kansere yol açabilir? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Ultraviyole radyasyon
B) İyonizan radyasyon
C) İyot-131
D) Alkilleyici ajanlar
E) Asbest

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Ultraviyole radyasyonun <u>en olası</u> deri kanseri yapma mekanizması/mekanizmaları aşağıdakilerin hangisi/hangilerinde doğru olarak verilmiştir? (Ağustos 2017 BENZERİ)

I. DNA zincirinde primidin dimerleri oluşturması
II. Kromozom kırılmasına neden olması
III. Kromozom translokasyonuna neden olması

A) I
B) I, II
C) I, III
D) II, III
E) I, II, III

Doğru cevap: A

İyonize ve non-iyonize radyasyonun kanser yapma mekanizmalarını karıştırmayın.

İyonize radyasyon (alfa, beta, gama ve X ışınları) kromozom kırığı, kromozom translokasyonu ve nadiren nokta mutasyona neden olarak kanser yaparlar.

Non iyonize radyasyon (UV), DNA zincirinde pirimidin dimeri oluşturarak deri kanserine neden olur. Özellikle UVB kanserden sorumludur.

İyod 131, hem tiroid kanserinde hem de graves hastalığında kullanılan iyonize radyasyondur.

Alkilleyici ajanlar, metabolize olmadan direkt DNA hasarı yaparak kansere neden olur.

Asbest, kronik inflamasyona neden olarak mezotelyoma, akciğer kanseri, kolon ve larenks kanserine neden olur.

11. Transplantasyon sonrası <u>en sık</u> görülen malign tümör aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 93)

A) Malign lenfoma
B) Akciğer kanseri
C) Malign melanom
D) Epidermoid karsinom
E) Wilm's tümörü

Doğru cevap: A

Neoplazi

Dikkat!! Transplantasyon değil, dikkatimizi çekmek istediği nokta immün supresyon!!!! İmmün supresyonun çok nedeni var, transplantasyon sadece onlardan biri.

Transplantasyon sonrası kanser gelişim ihtimali artar. Bu kişilerde **epidermoid karsinom** 4-5 kat artarken **lenfoma** riski 30 kat artar.

12. Kaposi sarkomu, malign lenfomalar ve multipl miyelomda rolü olduğu düşünülen virus aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2005)

A) Human Herpes 8
B) Ebstein Barr virusü
C) İnsan immun yetmezlik virusu
D) Human papilloma virusu
E) Herpes zoster virusu

Doğru cevap: A

Viral onkogenez, onkojenik virusların neden olduğu tümörlerin mekanizmalarını tanımlayan konudur. Hem patoloji hem de diğer branşlarda çok sık sorulur. En önemli soru kaynağı tümörün etyolojik ajanı ve tümör gelişim mekanizmasıdır.

Human Herpes virüs tip 8, onkovirüslerden olup DNA virüsleri ailesindendir. **Kaposi sarkomu, multipl miyelom ve malign lenfomalarda** etyolojik ajan olarak kabul edilmektedir.

Viral Onkogenez:

- **İnsan T- hücreli lenfoma virusu -I (HTLV-I): RNA kökenlidir. T- hücreli lenfoma ve lösemi** oluşmasına neden olur. HTLV-I, IL-2'yi ve IL-2 reseptrünü kodlayan **"tax"** genini aktive eder
- **İnsan papilloma virusu (HPV): DNA kökenlidir.** 2 erken gen ürünü aracılığıyla onkojenik etki yapar. Bunlar E6 ve E7 bilinir. Bu ürünler tumor supresör genleri inhibe ederek etki gösterir.

  E7 -> Rb geni

  E6 -> P53 geni üzerinden etki gösterirler.
- **EBV (Ebstein Barr Virusu): DNA kökenlidir. Nazofarinks kanseri, Hodgkin Hastalığı, Burkitt lenfoma** ve **B-hücreli malign lenfomalar** ile ilişkilidir. Viral etki ile hücrede sentezlenen **latent membran protein I (LMP-I) CD40 molekülüne bağlanarak hücre çoğalmasına neden olur.** Ayrıca **bcl-2'yi** upregüle eder. Böylece apoptoz inhibe olur ve hücre çoğalması artar.
- **Hepatit B virüsü (HBV): DNA kökenlidir.** Karaciğerde meydana gelen kronik inflamasyon sırasında açığa çıkan metabolitler ve medyatörler, mutajenik ve sitotoksiktir. X proteini karsinojeniktir.
- **Hepatit C visürsü (HCV):** Kor proteini ile sinyal transdüksiyonunu arttırarak kanere neden olur.
- **HHV-8: DNA kökenlidir. Kaposi sarkomu, HIV'li hastada effüzyon lenfoması ve multipl miyelomla** ilişkili bulunmuştur.
- **H pylori:** Mide de **MALT lenfoma ve gastrik adeno kanseri** ile ilişkilidir.

13. Aşağıdaki patojen mikroorganizmalardan hangisinin malign tümör gelişiminde bilinen rolü <u>yoktur</u>? (Eylül 2013 Orijinal)

A) Helicobacter pylori
B) Herpes simpleks virüs
C) Epstein-Barr virüs
D) Hepatit C virüsü
E) Hepatit B virüsü

Doğru cevap: B

Mikrobiyolojik ajanların neoplastik etkilerini bilip bilmediğimizi sorgulayan bir soru

Kanser ile ilişkili enfeksiyöz ajanlar arasında **H.pylori, Hepatit Bve C, EBV, HIV, HHV-8, gonokok, klamidya, HPV, Şistozoma, bakteriler** yeralmaktadır.

Kronik inflamasyon zemininde kanser gelişir.

Helicobacter pylori: Kronik gastrit yapmasının yanı sıra **Cag a** toksini ile mide kanseri ve lenfomasının etiyolojisinde vardır.

Epstein-Barr virüs: Burkitt lenfoma, hodgkin hastalığı, nazofarinks karsinomu, B hücreli lenfomalar, T ve NK hücreli lenfomalarda etyolojik faktördür.

Hepatit B ve C virüsü: Kronik hepatit yaparak hepatosellüler kanserin etyolojisinde yer alır.

Herpes simpleks virüs: Keratit, konjonktivit, üveit, ensefalit, gingivostomatit yapar. Kanser yapmaz!

14. Aşağıdakilerden hangisinin gelişiminde viral etki söz konusu <u>değildir</u>? (Nisan 2010)

A) Gastrik MALToma
B) Sinonazal papillom
C) Servikal in situ karsinom
D) Nazofarenks karsinomu
E) Hepatoselüler karsinom

Doğru cevap: A

Helicobakter pyloriyi irdeleyen nispeten yeni bir formatla sorulmuş klasik TUS bilgilerinden birini ölçen bir soru.

Gastrik maltoma, mukoza ile ilişkili lenf dokusundan gelişen bir ekstranodal lenfomadır. En sık tutulum yeri **midedir.** İnce barsak, tükrük bezi gibi pek çok dokuda görülebilir. Midede en sık **antruma** yerleşir. Etkeni **helicobacter pyloridir.** Başlangıçta low grade olsa da kısa sürede high grade lenfomalara dönüşebilir.

Sinonazal papillom, adı üstünde **human papilloma virüse** bağlı gelişen bir lezyondur

Servikal in situ karsinom, daha önce de TUS'ta defalarca sorulmuş **HPV'nin** (human papilloma virüs) neden olabileceği bir lezyondur.

Nazofarenks karsinomu, EBV (Epstein Barr) virüsünün neden olduğu bir kanser türüdür.

Hepatoselüler karsinom etyolojisinde HBV (hepatit B), HCV (Hepatit C) gibi virüsler de rol alır.

Görüldüğü gibi şıklarda helicobacter pyloriye bağlı gelişen gastrik maltoma dışındaki tümörlerin etyolojilerinde virüsler rol oynamaktadır.

Neoplazi

15. Aşağıdaki neoplazmlardan hangisinin gelişiminde, viral ajan etiyolojik faktör olarak rol alır? (Eylül 2014 Orijinal)

A) Erişkin T-hücreli lösemi/lenfoma
B) Hepatik anjiyosarkom
C) Retinoblastom
D) Prostat adenokarsinomu
E) Glioblastom

Doğru cevap: A

Yine viral etyoloji sorusu, ama bu kez 1 doğru, 4 yanlıştan oluşan karşılaştırma formatıyla hazırlanmış bir soru.

- **Erişkin T-hücreli lösemi/lenfoma** etkeni RNA virüsü olan HTLV-1'dir.
- **Hepatik anjiyosarkom** etyolojisinde vinil klorid vardır.
- **Retinoblastom** çocukta en sık görülen malign göz içi tümörüdür. Rb gen mutasyonu ile ortaya çıkabilir.
- **Ependimom ve oligodendrogliomda** genetik mutasyonlar etkilidir.
- **Prostat adenokarsinomunda** RAS onkogen aktivasyonu görülür.
- **Glioblastomda** Rb ve p16 mutasyonları vardır.

Virüslerin neden oldukları maligniteler

Hepatit B (DNA virüsü) ve Hepatit C virüs (RNA virüsü): Hepatoselüler kanser

HPV 16,18,31,33 (DNA virüsü): Serviks kanseri

Human Herpes Virüs-8 (DNA virüsü): Kaposi sarkomu, efüzyon lenfoması

EBV (DNA virüsü): Nazofarenks kanseri, Hodgkin lenfoma, Non-Hodgkin lenfoma, primer beyin lenfoması

16. Sinonazal papilloma etyolojisinde aşağıdakilerden hangisi rol oynar? (Eylül 2013 Orijinal)

A) Adenovirüs
B) Human papilloma virüs
C) İnsan T hücreli lösemi virüsü
D) Sitomegalovirüs
E) Human herpes virüs

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki mikroorganizma tiplerinden hangisi E6 ve E7 proteinleri aracılığıyla tümör supresör gen inhibisyonu yapar?** (Eylül 2013 BENZERİ)
>
> A) Adenovirüs
> B) Human papilloma virüs
> C) İnsan T hücreli lösemi virüsü
> D) Sitomegalovirüs
> E) Human herpes virüs
>
> ***Doğru cevap: B***

Soru HPV ve yaptığı lezyonları bilmemizi gerektiren bir soru. Daha önce farklı şekilde sorulmuş bir TUS sorusu.

- **HPV:** Skuamoz epitel hücrelerini enfekte eden direkt temas yoluyla bulaşan bir DNA virüsüdür. Hücrede E6 ve E7 gen ürünleri ile p53 ve Rb genlerini bloke eder ve proliferasyonu uyarır.
  - **Sinonazal papillom:** HPV 6-11 ile oluşur. Doğum sırasında annenin doğum kanalından bulaşır. Erişkinde tek çocukta multiple lezyonlar izlenir.
  - **Kondiloma aküminata,ve siğil(wart)** HPV tip 6-11ile oluşurken, **vulva ve serviks kanserleri** tip 16-18 ile sık oluşur.
- **CMV:** Gastrointestinal sistemde kolit ve özefajit, pnömoni, retinit ve beyinde ensefalit yapabilen bir ajandır.
- **HTLV:** iki alt tipi vardır. Tip 1-erişkin T hücreli lösemi, Tip-2 tüylü hücreli lösemi yapar.
- **Adenovirüs:** Mukoza yüzeyleri (GİS, ürogenital, solunum, konjonktiva) inflamatuar olarak tutan bir DNA virüsüdür. Faringokonjonktival ateş, epidemik keratokonjonktivit, hemorajik konjonktivit, hemorajik sistit yapar.
- **Human Herpes virüs: HSV-1:** Gingivostomatit-herpes labialis ve SSS'de temporal lob tutulumu ile gidebilirken **HSV tip2:** Genital bölgede tutulum yapar.
- **Pox virüs:** Molluscum contagiosum etkenidir.

17. Aşağıdakilerden hangisi normal popülasyona göre deri kanserinin daha çok geliştiği otozomal resessif bir hastalıktır? (Eylül 97)

A) Okranozis
B) Kistik fibrozis
C) Fenilketonüri
D) Hemakromatozis
E) Albinizm

Doğru cevap: E

Gelelim tümörün herediter sebeplerine. Çok sayıda edinsel risk faktöründen başka gerek X'e bağlı, gerek se otozomal geçen tumor tipleri mevcuttur. TUS'ta etyoloji-tümör ilişkisi çok sık sorulur.

Yoğun melanin pigmenti içermeyen derinin kronik olarak ultraviole ışığa maruz kalması en önemli etyolojik faktördür.

Albinizm, kseroderma pigmentosum ve **nevoid bazal hücreli karsinoma**, deri kanseri riskinin arttığı **kalıtsal** hastalıklardır. Arsenik ve bazı hidrokarbonlar özellikle skuamöz hücreli deri kanseri riskini arttırmaktadır. İyonize radyasyon da predispozandır. Tropik iklimde yaşayan albinoların hemen tamamında 30 yaşlarına geldiklerinde aktinik keratoz veya deri kanseri gelişmiştir.

Okronozis, kistik fibrozis ve fenilketonüri premalign değildir, hemakromatozis ise karaciğer kanseri için predispozedir.

18. Kalıtsal olduğuna dair deliller olmayan aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 93)

A) MEN **B)** Prostat kanseri
C) Retinoblastom **D)** Wilms tümörü
E) Nörofibromatozis

Doğru cevap: B

Önemli bir konu, tüm kalıtsal kanserleri biliniz. Sık sorulur.

Prostat kanseri risk faktörleri tam olarak net değildir. Etyolojide yaş, aile hikayesi, hormonal faktörler ve çevresel faktörler suçlanmaktadır.

Retinoblastom, Wilm's tümörü, MEN, nörofibromatozis ve **Von-Hippel-Lindau sendromu** kalıtsaldır. **Retinoblastom**da ayrıca ikinci kanser olarak osteosarkom sık görülür. Rb geni retinoblastomada rol oynayan süpressör gendir.

Li-Fraumeni sendromu, 17. kromozomun kısa koluna yerleşen tümör süpressör genlerden olan **p53**'teki bozukluk sonucu görülür. Kolon kanseri, meme ve akciğer kanseri ile lösemi, lenfoma ve osteosarkom, beyin tümörü gibi bir tümör gelişir.

19. Aşağıdaki kanserlerden hangisinde ailesel bir yatkınlık izlenmemiştir? (Eylül 2003)

A) Meme kanseri **B)** Over kanseri
C) Kolon kanseri **D)** Prostat kanseri
E) Retinoblastom

Doğru cevap: D

Meme kanseri, over kanseri, kolon kanseri ve **retinoblastom**da ailesel yatkınlıktan bahsedilmektedir.

18. sorunun açıklamasına bakınız.

c-myc geni translokasyonu, t(8;14) Burkitt lenfoma
bcl-2 gen ekspresyonu, t(14;18) Foliküler B hücreli lenfomalar
abl translokasyon, t(9;22) Tirozin kinaz aktivitesini artırır (Kronik miyelositik lösemi)

20. BCL-2 proteininin aşırı ekspresyonu sonucu apoptozisin engellenmesinin önemli rol oynadığı neoplazm aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2008)

A) Burkitt lenfoma **B)** Wilms tümörü
C) Kronik miyelositik lösemi **D)** Foliküler lenfoma
E) Nörofibromatozis tip I

Doğru cevap: D

TUS'un en çok sorulan konularından biri tümör genetiğidir. İster protoonkogen, ister tümör supresör gen olsun, gen-tümör ilişkisi her zaman sorulmaya devam edecektir.

BCL-2 proteinin aşırı ekspresyonu sonucu apoptozun engellenmesi ile oluşan tümör foliküler lenfomadır. Bu tümör yaşlılarda görülen, **t(14;18) ile karakterize,** düşük mitoz hızı olan, generalize lenfadenopati görülen zaman içinde Richter transformasyonu (diffüz büyük B hücreli lenfoma) görülebilen iyi diferansiye bir Non- Hodgkin lenfoma tipidir.

Wilms tümöründe nükleer transkripsiyondan sorumlu olan ***WT-1*** geninde mutasyon söz konusudur

Nörofibromatozis tip 1'de Ras inhibisyonu yapan ***NF-1*** mutasyonu görülür.

Apoptozisi Regüle Eden Genler

Apoptozisi artıranlar	Apoptozisi engelleyenler
• P53 • Bax • Bak • Bad • Bid • Bim • Bcl-XS	• Bcl-2 • Bcl-XL • MCL-1

21. Philadelphia kromozomundaki BCR- ABL translokasyonu (t(9;22)) aşağıdakilerden hangisine yol açarak onkojenik sinyal oluşturur? (Nisan 2013)

A) Büyüme faktörü gibi davranarak
B) Tirozin kinaz aktivitesi göstererek
C) Transkripsiyon faktörü gibi davranarak
D) Büyüme faktörü reseptörü gibi davranarak
E) Apoptozu inhibe ederek

Doğru cevap: B

Protoonkogen aktivasyon mekanizmalarını sorgulayan bir soru!

BCR-ABL t(9;22) tirozin kinaz aktivitesi göstererek etki eder.

Önemli Genler ve Yer Aldıkları Kromozomlar

- Myc:8
- WT:11
- p53:17
- Alfa talasemi:16
- NF-1: 17
- Abl:9
- Rb:13
- Alfa 1 antitripsin:14
- Beta talasemi:11
- NF-2: 22

22. Aşağıdaki tümörlerden hangisinde RET protoonkojen mutasyonu görülme sıklığı yüksektir? (Eylül 2012)

A) Akciğerin küçük hücreli karsinomu
B) Tiroidin medüller karsinomu
C) Memenin bazal benzeri invaziv karsinomu
D) Ailesel nonpolipozis kolon adenokarsinomu
E) Gastrointestinal stromal tümör

Doğru cevap: B

Protoonkogen aktivasyon mekanizmalarını sorgulayan direkt bilgi sorusu.

RET mutasyonu özellikle tiroid tümörlerinden **medüller tip tiroid karsinomunda** izlenir.

Akciğerin küçük hücreli karsinomunda; L-myc ve N-myc

Memenin bazal benzeri invaziv karsinomu; BRCA-1 mutasyonu varlığı bunun yanı sıra östrojen reseptörü (-), progesteron reseptörü (-) ve C-erb B2(-) olması tipiktir.

Ailesel non polipozis koli sendromunda; DNA onarım bozukluğu , mismacth mutasyonlar görülür.

Gastrointestinal stromal tümörde; Tirozin kinaz reseptörü CD117 (c-KİT) mutasyonu görülür.

23. Pediatrik yaş grubunda karaciğerde en sık görülen ve WNT / beta-katenin sinyal yolunda aktivasyonla karakterize olan tümör aşağıdakilerden hangisidir? (Mayıs 2011)

A) Hepatoselüler karsinom **B)** Hepatoselüler adenom
C) Kolanjiyokarsinom **D)** Kavernöz hemanjiyom
E) Hepatoblastom

Doğru cevap: E

Çocukluk çağının karaciğer tümörlerini sorgulayan bir soru. Soru zor gibi görünse de şıklarda çocukluk çağına özgü olan tek bir tümör var.

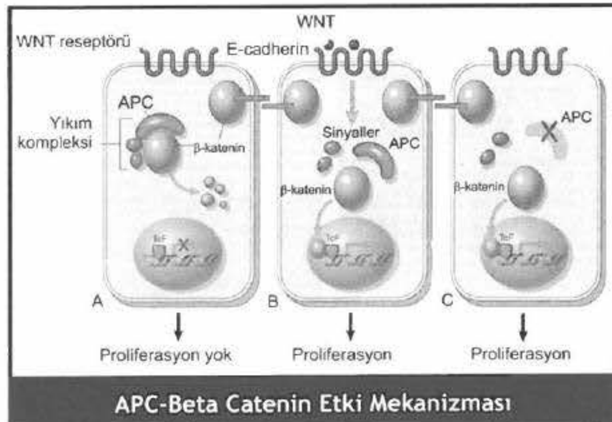
Hepatoblastom çocukluk çağının en sık görülen primer karaciğer malignitesidir. **WNT/beta-katenin sinyal yolunda aktivasyon** söz konusudur.

Hepatoselüler karsinom erişkindeki **en sık primer** karaciğer malignitesi olup pediatrik yaş grubunda görülmesi beklenmez. Ancak fibrolameller varyantı daha genç yaşlarda görülebilir.

Hepatosellüler adenom özellikle **oral kontraseptif** kullanan kadınlarda sıklığı artan bir karaciğer tümörüdür. Kapsülün altına yerleştiği için travmayla rüptüre olabilen ve **intraabdominal kanama**lara neden olabilen bir tümördür.

Kolanjiyokarsinom primer sklerozan kolanjit zemininde gelişebilen bir erişkin karaciğer tümörüdür. Patolojisi adenokarsinom morfolojisindedir.

Kavernöz hemanjiyom erişkinde en sık görülen primer karaciğer tümörüdür.



APC-Beta Catenin Etki Mekanizması

24. Aşağıdakilerden hangisi bir transkripsiyon faktörüdür? (Eylül 2013 Orijinal)

A) JAK **B)** RAS
C) Hepatosit büyüme faktörü **D)** c-MYC
E) cAMP

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Küçük hücreli tümörlerde en sık mutasyona uğrayan transkripsiyon geni aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2013 BENZERİ)
>
> A) JAK B) RAS
> C) Hepatosit büyüme faktörü D) MYC
> E) cAMP
>
> ***Doğru cevap: D***

Protoonkogenler ve hangi basamakta görevli oldukları sıklıkla sorulmaktadır.

c-MYC: Büyüme sinyali çekirdeğe ulaştığında nükleer regülatör genler transkripsiyonu aktifler. Bunlar myc, fos ve jun'dur. Küçük hücreli tümörlerde en sık mutasyona uğrayan transkripsiyon genidir.

JAK: Sitokinler intrensek tirozin kinaz aktivitesi olmayan reseptörlere bağlanarak etki ederler ve JAK/STAT yolunu uyarırlar. İnterlökinler, interferonlar, eritropoetin, büyüme hormonu ve prolaktin bu reseptör üzerinden etki ederler.

RAS: Büyüme faktör reseptöründen gelen sinyali çekirdeğe iletme yolunda aktiflenen sinyal ileten moleküllerdendir.

Hepatosit büyüme faktörü (HGF): Hepatosit endotel ve epitel hücreleri üzerine mitojenik olan bir büyüme faktörüdür. intrensek tirozin kinaz aktivitesi olan reseptöre bağlanarak etki gösterir.

cAMP: G proteini üzerinden gelen büyüme sinyali sonrası bu sinyal sitoplazmada artan cAMP üzerinden çekirdeğe iletilir.

- Büyüme faktörleri **intrensek tirozin kinaz aktivitesi olan** reseptöre bağlanarak etki gösterir. EGF, TGF-alfa, HGF, PDGF, VEGF, FGF, C-KİT ligand ve insülin, bu resptörler üzerinden etki eder.
- Sitokinler **intrensek tirozin kinaz aktivitesi olmayan** reseptörlere bağlanarak etki ederler ve **JAK/STAT yolunu uyarırlar.** İnterlökinler, interferonlar, eritropoetin, büyüme hormonu ve prolaktin bu reseptör üzerinden etki ederler.
- Steroid hormonlar (östrojen), D vitamini ve retinoidler **nucleus reseptörlerine bağlanırlar ve ligand bağımlı transkripsiyon faktörlerini** uyarırlar.
- Parathormon ve kemokinler ise **G protein kenetli reseptörler** üzerinden etki ederler. Bu reseptörler üzerinden etki eden diğer maddeler ise vazopressin, serotonin, histamin, adrenalin, noradrenalin, kalsitonin, glukagon, kortikotropin ve rodopsindir.

"Onkogenler, Aktivasyon Şekilleri, İlişkili Tümörler" başlıklı tabloya bakınız.

Onkogenler, Aktivasyon Şekilleri, İlişkili Tümörler			
Kategori	**Protoonkogen**	**Aktivasyon Şekli**	**İlgili Tümör**
Büyüme faktörleri			
PDGF-B ZİNCİRİ	PDGF-B	OE	Astrositom
FGF	HST-1 FGF-3	OE AMP	Osteosarkom Mide kanseri Meme kanseri Mesane kanseri Melanom
TGF-α	TGF-α	OE	Astrositom
HGF	HGF	OE	Tiroid kanseri, Hepatosellüler kanser
Büyüme faktör reseptörleri			
EGF RESEPTÖR AİLESİ	ERB-B1 (EGFR)	Mutasyon	Akciğer adenokanseri
	ERB-B2 (HER)	AMP	Meme kanseri
FMS benzeri tirozin kinaz 3	FLT-3	NM	Lösemi
Nörotrofik faktör reseptörü	RET	NM	MEN 2A-B, ailesel tiroid medüller kanseri
PDGF reseptör	PDGFRB	OE, TL	Gliomlar, lösemi
KIT ligand reseptörü	KIT	NM	Gastrointestinal stromal tümör, seminom, lösemi
ALK reseptörü	ALK	TL, füzyon gen formasyonu, NM1	Akciğer adenokanseri, bazı lenfomalar, nöroblastom
Sinyal iletim proteinleri			
GTP bağlayanlar	K-RAS	NM	Kolon, akciğer, pankreas kanseri
	H-RAS	NM	Mesane ve böbrek tümörleri
	N-RAS	NM	Melanom, hematolojik maligniteler
	GNAQ	NM	Üveal melanom
	GNAS	NM	Hipofiz adenomu, endokrin tümörler
Non-reseptör tirozin kinaz	ABL	TL NM	KML ALL
RAS sinyal transdüksiyonu	BRAF	NM, TL	Melanom, lösemi, kolon kanseri
NOTCH sinyal transdüksiyonu	NOTCH-1	NM, TL, gen rearanjmanı	Lösemi, lenfoma, meme kanseri
JAK/STAT sinyal transdüksiyonu	JAK2	TL	Myeloproliferatif hastalıklar, ALL
Nükleer Regülatör Proteinler			
Transkripsiyon aktivatörleri	MYC NMYC	TL AMP	Burkit lenfoma Nöroblastom
Hücre Siklus Regülatörleri			
Siklinler	Siklin D1	TL	Mantle hücreli lenfoma, multiple miyelom
		AMP	Meme ve özofagus kanseri
Siklin dependent kinaz	CDK 4	AMP-OE	Glioblastom, melanom, sarkom
OE: Overexpresyon, AMP: Amplifikasyon. NM: Nokta mutasyon. TL: Translokasyon			

25. Aşağıdaki tümör supresör genlerden hangisinin mutasyona uğradığı durumda, akciğer ve kolorektal kanserlerde kemoterapi ve radyoterapiye direnç görülür? (Nisan 2012)

A) RB **B)** p53
C) WT-1 **D)** BRCA-1
E) APC/p-katenin

Doğru cevap: B

Hangi tümör süpresör gen mutasyonunda hangi tümör ortaya çıkacağını ve tedaviye direnç gelişeceğini soran bir soru!

P53 geni en sık kulanılan tümör süpresör gendir. Mutasyonunda kolon, akciğer, meme, over gibi birçok kanser ortaya çıkabileceği gibi tedaviye dirençte görülür.

Rb gen mutasyonunda retinoblastom ve osteosarkom görülür.

WT-1 mutasyonunda Willm's tümörü ortaya çıkar.

BRCA-1 mutasyonunda meme-over kanseri ortaya çıkar.

APC/beta katenin mutasyonunda ailevi polipozis koli ve dolayısıyla kolon kanseri ortaya çıkar.

- **Sporadik kolon karsinomlarının gelişiminde rol alan genler...** APC (ilk bozulan), RAS, p53, telomeraz

Neoplazi

P53'ün Fonksiyonları	
Hücre bölünmesini durdurmak	DNA hasarı olan hücrenin çekirdeğinde P53 artış gösterir ver CDK'ları etkisizleştiren P21 proteinini kodlar.
DNA onarımı	P53 DNA onarımı yapan genleri aktive eder.
Apoptozis	Hücrede DNA hasarı onarılamayacak kadar ağır ise P53, bax genini aktive eder. Bax hasarlı hücreyi apoptozis ile öldürür.
Tümör anjiyogenezisi inhibisyonu	Trombospondin-1: Tümör hücrelerinde P53 tarafından kodlanan ve anjiyogenezisi inhibe eden bir moleküldür.

26. Herediter Retinoblastomlu hastalarda aşağıdaki neoplazilerden hangisinin görülme sıklığı artar? (Nisan 2006)

A) Adenokarsinom B) Lösemi
C) Malign Melanom D) Osteosarkom
E) Lenfoma

Doğru cevap: D

Tümör supresör genler inhibe olursa kanser gelişimine yol açabilir. Özellikle p53 ve R bile ilişkili kanserler çok sık sorulur.

Retinoblastom: Çocukluk çağının en sık malign göz tümörüdür. Doğumda var olabilir. Herediter olanlar sıklıkla **multifokal ve bilateraldir.** Kendiliğinden regrese olabilir. İkincil tümörlerle birliktelik gösterebilir **(osteosarkom gibi)**. Sporadik olan olgularda tümör %90 tek taraflı ve unifokaldir.

Hastalar genelde 2 yaş civarında göz ağrısı, hassasiyet, kötü görme, strabismus ve pupillada beyaz renk (lökokori - kedi gözü pupil reflesi) ile doktora gelirler.

Histolojide küçük mavi yuvarlak hücreler, tanı koydurucu gerçek rozetler **(Flexner-Wintersteiner) ve psödorozetler (Homer-Wright) görülür.**

En sık uzak metastaz yeri: MSS, kafatası, distal kemik ve lenf nodlarıdır.

27. Aşağıdaki tümör baskılayıcı genlerden hangisinin mutasyonu böbrek kanserleri, feokromositoma ve böbrek kistlerine eşlik eder? (Eylül 2008)

A) VHL B) WT-1
C) NF-1 D) APC
E) RB

Doğru cevap: A

Bu soruda hangi tümör süpresör gen mutasyonunda hangi hastalık-sendrom oluştuğunu bilip bilmediğiniz ölçülmektedir!!!

Soru zor görünüyor ama oldukça basit!!!!! Böbrek kanseri, böbrek kistleri feokromasitoma birlikteliği size hangi sendromu hatırlatıyor??? Tabiî ki Von Hippel Lindau Sendromunu.... Baş harflerine bakalım "**VHL**".

WT-1 tümör süpresör geni mutasyona uğrarsa Wilm's tümörü, ***NF-1*** geni mutasyona uğrarsa nörofibromatozis, ***APC*** geni mutasyona uğrarsa ailevi polipozis koli, **Rb** geni mutasyona uğrarsa retinoblastom veya osteosarkom oluşur.

28. Meme kanseri ile ilişkili BRCA-1 ve BRCA-2 tümör baskılayıcı genlerin temel etki mekanizması aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2005)

A) DNA onarımı B) Apoptoz
C) Sinyal iletimi D) Hücre siklus kontrolü
E) Hücre adezyonu

Doğru cevap: A

Meme kanserinin herediter yatkınlığında en önemli gen olan BRCA'nın adı nerdeyse TUS ile özdeşleşmiştir.

Her ikisi de ön planda DNA onarım süreçlerini tamamlayıcı rol oynarlar.

29. Aşağıdakilerden hangisi hücre içi sinyal yolu inhibisyon yapan süpresör baskılayıcı genlerden biridir? (Nisan 2014 Orijinal)

A) APC B) RET
C) BRAF D) Siklin-D
E) KRAS

Doğru cevap: A

Hangisi tümör süpresör gen, hangisi protoonkogen? **APC beta catenin'i bağlayarak sinyal iletimini bloke eder. BRAF, RET, Siklin-D ve KRAS protoonkogendir.**

"Önemli Tümör Süpresör Genler ve Özellikleri" başlıklı tabloya bakınız.

30. Aşağıdakilerden hangisinde DNA onarım mekanizmaları defektif <u>değildir</u>? (Eylül 2005)

A) Kseroderma pigmentozum B) Fanconi anemisi
C) Bloom sendromu D) Ataxi telenjiektazi
E) Familyal adenomatöz polipozis

Doğru cevap: E

DNA'da meydana gelen hasarı onaran genlerde mutasyon meydana gelirse, hem meydana gelen sendrom hem de görülen kanser tipi sık sık görülür.

DNA onarımını düzenleyen genler

Bu genlerin bozukluğu, DNA'da meydana gelecek hasarların onarımınının bozulması ile sonuçlanacağından, malignite gelişimi için yüksek risk taşırlar. **Herediter non-polipozis kolon kanser (HNPCC) sendromu** iyi bir örnektir. OD geçer. Lynch sendromu da denir. Erken yaşlarda (50 yaş altında) sağ kolon yerleşimli polip gelişimi olmadan kolon karsinomu gelişimi ile karakterizedir. DNA tamir genleri olan **MSH2 ve MLH1** genleri bozuktur.

Önemli Tümör Süpresör Genler ve Özellikleri				
Gen	**Protein**	**Fonksiyon**	**Ailevi sendrom**	**Sporadik kanser**
Mitojenik Sinyal Yolu İnhibitörleri				
APC	Adenomatöz polipozis koli proteini	WNT sinyal inhibitörü, adezyon, embriyolojik gelişimde hücre polaritesi	Ailevi kolon polibi ve kanserleri	Kolon, mide, pankreas kanserleri, melanom
NF1	Nörofibromin-1	RAS/MAPK sinyal inhibitörü	Nörofibromatozis Tip 1	Nöroblastom, juvenil myeloid lösemi
NF2	Merlin	Hücre iskelet stabilizatörü, hippo sinyal yolağı	Nörofibromatozis Tip 2	Schwannoma, meningioma
PTCH	Patched	Hedgehog sinyal inhibitörü	Gorlin sendromu	Bazal hücreli kanser, medülloblastom
PTEN	Fosfataz ve tensin homoloğu	PI3K/AKT sinyal inhibitörü	Cowden sendromu	Çeşitli kanserler, özellikle karsinom ve lenfoid tümörler
SMAD2, SMAD4	SMAD2, SMAD4	TGF beta sinyal yolağı kompanenti, MYC ve CDK4 ekspresyon temsilcisi, CDK inhibitör ekspresyon uyarcısı	Juvenil polip	Sıklıkla kolon ve pankreas kanseri
Hücre siklus inhibitörleri				
RB	Retinoblastom proteini	G_1/S geçiş durdurucusu	Ailevi retinoblastom sendromu	Retinoblastom, osteosarkom, meme kanseri, kolon ve akciğer kanseri
CDKN2A	p16/INK4a ve p14/ARF	p16: CDK inhibitörü, p14: p53'ün indirekt aktivatörü	Ailevi melanom	Pankreas, meme ve özofagus kanseri, melanom, bazı lösemiler
Metabolizma ve Anjiyogenez İnhibitörleri				
VHL	Von Hippel Lindau (VHL) protein	Hipoksi ile indüktenen transkripsiyon faktör inhibitörü (örnek HIF1 alfa)	Von Hippel Lindau sendromu	Renal hücreli kanser
STK11	Karaciğer kinaz B1 (LKB1) vaya STK11	AMPK kinaz ailesi aktivatörü, enerji ve besin seviyeleri azaldığı zaman hücre büyümesini durdurur.	Peutz-Jeghers sendromu	Çeşitli kanserler
SDHB, SDHD	Süksinat dehidrojenaz kompleks subünit B ve D	TCA siklusu, oksidatif fosforilasyon	Ailevi paraganglioma, ailevi feokromositoma	Paraganglioma
İnvazyon ve Metastaz İnhibitörü				
CDH1	E-cadherin	Hücre adezyonu, hücre motilite inhibisyonu	Ailevi mide kanseri	Mide kanseri, lobüler meme kanseri
Genomik Stabilite Etkinleştiricisi				
TP53	p53 protein	Hücre siklus durdurucusu, apoptozis	Li-Fraumeni sendromu	Birçok kanser
DNA Tamir Faktörleri				
BRCA1, BRCA2	Meme kanseri - 1 ve Meme kanseri - 2	DNA kırık onarımı	Ailevi meme ve over kanseri, erkek meme kanseri, kronik lenfositik lösemi (BRCA-2)	Nadir
MSH2, MLH1, MSH6	MSH2, MLH1, MSH6	DNA yanlış eşleşme onarımı	Ailevi non-polipozis kolon kanseri	Kolon ve endometrium kanseri
Bilinmeyen Mekanizmalar				
WT1	Wilms tumor-1 (WT1)	Transkripsiyon faktörü	Ailevi Wilms tümörü	Wilms tümörü, bazı lösemiler
MEN1	Menin	Transkripsiyon faktörü	Men-1 sendromu	Hipofiz, paratiroid ve pankreas endokrin tümörleri

Kseroderma pigmentozum, Bloom sendromu, Ataksi telenjiyektazi ve **Fanconi anemisi** diğer örneklerdir. OR geçişlidirler. Bu kişiler iyonize radyasyon (Bloom sendromu, ataksi telenjiyektazi) ve nitrojen mustard (Fanconi anemisi) gibi DNA'ya hasar veren ajanlara çok duyarlıdırlar.

Ataksi telenjiyektazi (AT), olgularında serebellumda Purkinje hücrelerinde kayıp, immün yetmezlik, iyonize radyasyona duyarlılık, lenfoid malignite gelişiminde artış izlenir. Heterozigot ataksi telenjiyektazi olgularının mamografi gibi rutin radyografileri takiben malignite riskinin arttığı söylenmektedir.

Kseroderma pigmentozumdan deri kanserleri, diğerlerinden lösemi ve lenfomalar gelişir.

bcl-2 mutasyonları: Bu genin aktivasyonu apoptoz inhibisyonuna yol açacağından tümöre sebep olabilir. Foliküler lenfomalar örnektir.

31. Kseroderma pigmentozumdaki patoloji aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 89)

A) Protein sentezinin bozulması
B) DNA onarım bozukluğu
C) DNA yıkımının azalması
D) DNA yıkımının artması
E) RNA defekti

Doğru cevap: B

Kseroderma pigmentozumda **endonükleaz** adlı enzimde hasar vardır.

30. sorunun açıklamasına bakınız.

32. DNA onarım genlerindeki mutasyonlar aşağıdaki gastrointestinal polip hastalıklarından hangisiyle ilişkilidir? (Eylül 2006)

A) Gardner sendromu
B) Ailesel adenomatöz polipozis sendromu
C) Peutz-Jeghers sendromu
D) Tüberoz skleroz
E) Herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromu

Doğru cevap: E

30. sorunun açıklamasına bakınız.

Herediter non-polipozis kolorektal kanser (HNPCC) sendromu, DNA onarım genlerindeki mutasyonlar ile ilişkili bir sendromdur.

Gardner sendromu: OD geçişlidir. Kolonda adenomatöz polipler, kemiklerde osteom, çenede odontom ve yumuşak dokularda epidermoid kist ile karakterize bir tumor sendromudur.

Ailesel adenomatöz polipozis sendromu, APC tumor supresör gen mutasyonu ile meydana gelen, OD geçişli, erken yaşta adenomatöz polip ve kolon kanseri ile karakterize bir sendromdur.

Peutz-Jeghers sendromu: OD geçişlidir. Kolonda hamartomatöz polip, deri ve mukozada hiperpigmente lekeler ile karakterize bir sendromdur.

Tuberoskleroz: OD geçen bir nörokutanöz hastalıktır. Adenoma sebaseum, Shagreen lekeleri mental retardasyon ve epilepsi izlenir.

33. Aşağıdakilerden hangisi, DNA tamir mekanizmalarındaki bozukluktan kaynaklanan ailevi bir kanser sendromudur? (Nisan 2013)

A) Nörofibromatozis
B) Turcot sendromu
C) Tuberoskleroz
D) Kseroderma pigmentozum
E) von Hippel Lindau hastalığı

Doğru cevap: D

30. sorunun açıklamasına bakınız.

Kseroderma pigmentozum, OR geçişli, DNA tamir mekanizmalarındaki bozukluktan kaynaklanan ailevi bir kanser sendromudur.

Nörofibromatozis: OD geçen bir nörokutanöz hastalıktır. NF-1 ve NF-2 tümör süpresör genleri bozuktur.

Turcot sendromu: Barsakta poliplerle birlikte beyin tümörlerinin eşlik ettiği bir sendromdur.

Tuberoskleroz: OD geçen bir nörokutanöz hastalıktır. Adenoma sebaseum, Shagreen lekeleri mental retardasyon ve epilepsi izlenir.

Von Hippel Lindau sendromu: OD geçen bir nörokutanöz hastalıktır. **VHL tümör süpresör gen mutasyonu,** vücutta kistler, renal hücreli karsinom, feokromasitoma ve serebellar hemangioblastomlar izlenir.

Deride erken yaşta multiple skuamöz hücreli karsinom... Kseroderma pigmentozum

Kansere neden olabilen maddelere örnekler	
Anilin boyaları	Mesane, üreter ve renal pelviste transizyonel hücreli karsinom
Benzidin	Mesane, üreter ve renal pelviste transizyonel hücreli karsinom
Radon gazı	Akciğer karsinomu
Klorpromazin	Mesane karsinomu
Dietilstilbestrol	**Berrak hücreli vajinal adenokarsinom**
Berilyum	Akciğer karsinomu
Benzen	Lösemi (özellikle AML), Hodgkin lenfoma
Siklofosfamid	Mesane, üreter ve renal pelviste transizyonel hücreli karsinom
Fenasetin	Mesane, üreter ve renal pelviste transizyonel hücreli karsinom
Vinil klorid (PVC)	Karaciğerde anjiosarkom
Thorotrast	Kolanjiokarsinom, hepatosellüler karsinom
Arsenik	Deride skuamöz hücreli karsinom, akciğer karsinomu
Aflatoksin, CCl4, vinil klorid	Hepatosellüler karsinom
Asbest	Akciğer karsinomu (sigara ile sinerjistik etkili), mezotelyoma (fibröz plakları takiben), larinks, kolon
Oral kontraseptif	Hepatosellüler adenom, meme/endometrium karsinomu
Östrojen	Meme, endometrium, karaciğer karsinomu
Androjen	Prostat karsinomu
Kadmiyum	Prostat karsinomu, akciğer karsinomu
Krom	Akciğer karsinomu
Nikel	Akciğer, nazal kanser
Silika, berilyozis	Bronkojenik karsinom
Uranyum (radon gazı)	Akciğer karsinomu

Yumuşak Doku Tümörleri - Genetik

Ewing sarkom	t(11;22), t(21;22)
İskelet dışı miksoid kondrosarkom	t(9;22)
Desmoplastik küçük mavi yuvarlak hücreli tümör	t(11;22)
Şeffaf hücreli sarkom	t(12;22)
Miksoid / yuvarlak hücreli liposarkom	t(12;16)
Sinovyal sarkom	t(X;18)
Alveoler tip rabdomiyosarkom	t(1;13), t(2;13)
Dermatofibrosarkom protuberans	t(17;22)
Alveoler yumuşak kısımlı sarkom	t(X;17)
İnfantil fibrosarkom	t(12;15)
Nodüler fasiitis	t(17;22)

Tümör Epidemiyolojisi ve Mekanizması İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **İnsanda en sık görülen invaziv kanser...** Derinin bazal hücreli kanseri
2. **Kadmiyum hangi kansere neden olur...**Prostat kanseri
3. **Nikel bileşikleri hangi kansere neden olur...**Burun, sinüs ve akciğer kanseri
4. **İyonize radyasyonun en sık yaptığı tümör...**Lösemi
5. **HTLV (İnsan T hücreli lenfoma virüsü)-1 lenfoma yapmamekanizması...**TAX proteini mutasyonu ve IL-2 artışı
6. **EBV (Epstein-Barr virüsü) kanser oluşturma mekanizması...**latent membran proteini-1 (LMP-1) artışı ve bcl-2 gen ekspresyonu
7. **HBV (Hepatit B virüs) kanser oluşturma mekanizması...**X proteini ve kronik inflamasyon
8. **HHV (Human herpesvirüs)-8 tümör oluşturma mekanizması...**TAT mutasyonu
9. **Karsinogenez genetik mekanizmaları...**
   1) Protoonkogen aktivasyonu
   2) Tümör supresör gen inhibisyonu
   3) Apoptozisi düzenleyen genlerde mutasyon
   4) DNA tamirinden sorumlu genlerin mutasyonu
10. **Büyüme faktör reseptörü olan protoonkogenler...** Erb-B1, Erb-B2, RET, KİT,ALK, FLT-3, PDGFR
11. **Sinyal iletimini sağlayan protoonkogenler...** RAS,GNAS,GNAQ, ABL, BRAF, NOTCH, JAK, Beta catenin
12. **Hangi protoonkogen nükleer regülatuvardır...** Myc
13. **Hangi protoonkogen hücre siklus regülatuarıdır...** Siklin D, CDK4
14. **Mitojenik sinyal inhibitörü olan tümör süpresör genler...** APC, NF-1, NF-2, PTCH,PTEN,SMAD
15. **Hücre siklus inhibitörü olan tümör süpresör genler...** Rb, CDKN2A
16. **HIF-alfa'yı inhibe ederek büyümeyi durduran tümör süpresör gen...** VHL
17. **Enerji seviyesi azaldığı zaman büyümeyi durduran tümör süpresör gen...** STK 11
18. **İnvazyon ve metastaz inhibitörü olan tümör süpresör gen...**CHD1
19. **Genomik stabilite etkinleştiricisi olan tümör süpresör gen...** TP53
20. **DNA tamirini sağlayan tümör süpresör genler...** MSH, MLH, BRCA 1 ve BRCA 2
21. **Adenomatöz polipozis coli (APC) proteini, hangi molekülle birleşerek, bu molekülü parçalar ve transkripsiyon genlerinin aktivasyonunu engeller...** Beta katenin
22. **p53 geninde bozukluk sonucu lösemi, lenfoma, osteosarkom ve meme karsinomu gibi birçok tumor gelişen sendrom hangisidir...** Li-Fraumeni sendromu
23. **DNA onarım genlerinden hangisinin mutasyonu erkek ve kadınlarda meme kanseri ile prostat, over, pankreas, mide ve safra kanalı kanserinde artışa yol açar...** BRCA-2
24. **Myc geni hangi kromozomda bulunur...** 8
25. **Abl geni hangi kromozomda bulunur...** 9
26. **11. kromozomda bulunan genler...**WT, Beta-talasemi
27. **Rb ve p53 tümör supresör genleri sırasıyla hangi kromozomlarda bulunur...**13,17
28. **Alfa 1 antitripsin geni hangi kromozomda bulunur...**14
29. **Alfa-talasemi geni hangi kromozomda bulunur...**16
30. **NF-1 ve NF-2 genleri sırasıyla hangi kromozomlarda bulunur...** 17,22
31. **DNA onarım gen defekti olup OD geçen hastalık...** Herediter non-polipozis kolon karsinomu sendromu (Lynch sendromu)
32. **Konağın tümörlere karşı savunma mekanizmaları...** Sitotoksik T lenfositler, NK (natürel killer) hücreleri, makrofajlar, hümoral antikorlar
33. **Tümör metastazında hücrede gözlenen ilk bulgudur...** E-Cadherin azalması
34. **Tümör metastazında son aşama...** CD44 ile tutunma

Neoplazi

NEOPLAZİ KLİNİĞİ

1. **Tümör anjiyogenezinde en erken aşağıdakilerden hangisinin artışı görülür?** (Nisan 2016 Orijinal)

A) VEGF B) HIF-1 alfa
C) TGF-beta D) Angiostatin
E) İnsülin benzeri büyüme faktörü

Doğru cevap: B

Biraz zor gibi görünse de aslında şıklar üzerinde yorum yapılarak çözülebilecek bir soru.

İskemik hücrelerde ve tümöral hücreler iskemiye düştüklerinde, hücre içinde oksijen konsantrasyonuna duyarlı **HIF-1 (hipoksi induced faktör) alfa aktive olarak VEGF üzerinden anjiyogenezisi başlatır.** Ayrıca tümör hücreleri neovaskülarizasyon için (yeni endotel hücrelerinin büyümesi için) öncelikle insülin benzeri büyüme faktörü üretirler, ancak soru hücrenin hipoksiyi algılamasını sağlayan HIF-1 alfa cevabına bizi götürmeli. HIF-1, VEGF üretimini tetikler.

VEGF, normal dokularda ve tümörde anjiogenezden sorumlu büyüme faktörüdür (bFGF ile birlikte), ancak soru "en erken" ibaresi ile sorulduğu için VEGF'ün üretimini tetikleyen **HIF-1 alfa** daha doğru bir seçenektir.

TGF-beta, endostatin, vazostatin ve anjiyostatin, anjiyogenesis yönünde bir etkileri yoktur, özellikle anjiyostatin inhibitör olarak çalışır.

2. **Aşağıdaki neoplazmalardan hangisi saf eritroid hipoplazi, hipogamaglobulinemi ve myastenia gravis ile birlikte görülür?** (Eylül 2008)

A) Embriyonel rabdomiyosarkom
B) Akciğerin küçük hücreli karsinomu
C) Karsinoid tümör
D) Renal hücreli karsinom
E) Timoma

Doğru cevap: E

Klasik bir paraneoplastik sendrom-hematopoetik sistem sorusu!!!

Myastenia gravis'e dikkat!!! Myastenia gravis olgularının **%15'i timoma** ile birliktedir

Timoma timus epitel hücrelerinden kaynaklanan bir tümördür. Malignite kriteri **kapsül invazyonu**dur. Bu tümöre V. cava superior sendromu, myastenia gravis, hipogamaglobulinemi, SLE, saf eritrositer aplazi eşlik edebilir.

Akciğer küçük hücreli karsinom, öncelikle ACTH ve ADH; **karsinoid tümör,** serotonin; **renal hücreli karsinom** PTH ve eritropoetin salgılar.

"Paraneoplastik Sendromlar" başlıklı tabloya bakınız.

3. **Aşağıdakilerden hangisi gastrointestinal adenokarsinoma eşlik edebilen deri lezyonudur?** (Aralık 2010)

A) Akantozis nigrikans B) Lökoplaki
C) Aktinik keratoz D) Psöriazis
E) Bowen hastalığı

Doğru cevap: A

Sorunun amacı gastrointestinal karsinomlarda saptanabilen paraneoplastik karakterde deri lezyonunun sorgulanmasıdır.

Akantozis nigrikans, özellikle ağır iç organ tümörlerinde (en sık mide karsinomlarında) derinin koltuk altı ve bacaklar arasında izlenen kalınlaşma ve koyu renk almasına verilen isimdir.

Lökoplaki, sıklıkla kronik iritasyon sonrası **skuamöz epitelde** saptanan artmış keratinizasyon ve displazik değişimi tanımlar ve **prekanseröz** bir lezyondur. Paraneoplastik özelliği yoktur.

Aktinik (solar) keratoz, güneş ışığı etkisi ile deride gelişen prekanseröz tablolardır; derinin skuamöz hücreli karsinomunun bilinen **en sık predispozanı faktörüdür** ve saptandıklarında cerrahi olarak çıkarılırlar. Paraneoplastik özelliği yoktur.

Psöriasis, derinin kronik inflamatuar bir hastalığıdır AIDS'e eşlik etme olasılığı yüksektir ancak malignitelere eşlik etmek ya da paraneoplastik özellik taşıması beklenmez.

Bowen hastalığı, keratinize çok katlı yassı epitelin **in-situ karsinomuna** karşılık gelir ve yüksek oranda malign forma dönme riski taşır. Paraneoplastik özelliği yoktur.

4. **Aşağıdaki hastalıklardan hangisi paraneoplastik bir sürecin sonucunda gelişmez?** (Aralık 2010)

A) Cushing sendromu
B) Polisitemi
C) Hipertrofik osteoartropati
D) Saf kırmızı küre aplazisi
E) Parkinson hastalığı

Doğru cevap: E

Sorunun amacı paraneoplastik sendromlar hakkında genel bir bilgi ölçmektir.

Parkinson hastalığı, yaşlı sıklıkla popülasyonda saptanan ve sıklıkla **idiyopatik** olarak gelişen bir hastalıktır. Bilinen diğer nedenler **postensefalitik, bazal ganglia iskemisi, ilaçlar, toksinler ve kafa travmalarıdır.** Parkinson hastalığı paraneoplastik olarak gelişmez.

Cushing sendromu; en sık olarak **akciğerin küçük hücreli karsinomunda** paraneoplastik olarak saptanabilir

Polisitemi; en sık **böbrek karsinomlarında** eritropoetin üretimi ile paraneoplastik olarak gelişir.

Hipertrofik osteoartropati; sıklıkla akciğer karsinomlarına eşlik eden bir paraneoplastik sendromdur.

Saf kırmızı küre aplazisi (pür eritroid aplazi); çocukta Diamond-Blackfan sendromu, erişkinde timoma'ya eşlik edebilen bir paraneoplastik sendromdur.

5. **Aşağıdaki testis tümörlerinden hangisinde alfa fetoprotein salınımı görülür?** (Eylül 88)

A) Seminom B) Lenfoma
C) Rabdomyosarkom D) Embriyonel karsinom
E) Koryokarsinom

Doğru cevap: D

Paraneoplastik Sendromlar		
Klinik sendrom	**Altta yatan kanser**	**Oluşum mekanizması**
	Endokrinopatiler	
Cushing Sendromu	Akciğer küçük hücreli kanser Pankreas kanseri Nöronal tümörler	ACTH ve ACTH benzeri maddeler
Uygunsuz ADH sekresyonu Sendromu	Akciğer küçük hücreli kanseri İntrakraniyal neoplazmlar	ADH ve atrial natiüretik hormon
Hiperkalsemi	Akciğer skuamöz hücreli kanser Meme kanseri Renal hücreli kanser İnsan T hücreli lösemisi/lenfoması	Paratiroid hormon benzeri peptitler, TGF-α, TNF-α, IL-1
Hipoglisemi	Fibrosarkom, over kanseri Diğer mezenkimal tümörler	İnsülin ve insülin benzeri hormonlar
Polistemi	Renal hücreli kanser, serebellar hemanjiyoblastoma, hepatosellüler kanser	Eritropoetin
	Nöro-Musküler Sendromlar	
Myasteni	Bronkojenik karsinom, timik neoplaziler	İmmünolojik
Santral ve Periferik sinir sistemi hastalıkları	Meme kanseri	
	Dermatolojik Hastalıklar	
Akantozis Nigrikans	Mide, Akciğer, Uterus kanseri	İmmünolojik
Dermatomiyozit	Akciğer ve meme kanseri	İmmünolojik
	Kemik, Eklem, Yumuşak doku değişiklikleri	
Hipertrofik osteoartropati, çomak parmak	Bronkojenik karsinom, timik neoplaziler	?
	Vasküler ve Hematolojik değişiklikler	
Venöz trombozis (Trousseau fenomeni)	Pankreas ve akciğer adenokanseri	Adenokarsinomların ürettiği müsin pıhtılaşmayı başlatır.
Nonbakterial Trombotik Endokardit	İlerlemiş kanserler	Hiperkoagülabilite
Kırmızı hücre aplazisi	Timik neoplazmlar	?
Dissemine intravasküler koagülasyon	Akut promyelositik lösemi, prostat kanseri	Tümör ürünleri pıhtılaşmayı aktifleştirir
	Diğer	
Nefrotik sendrom	Birçok kanser	Tümör antijenleri ve İmmun kompleksler

Paraneoplastik sendromlar içinde en sık sorulan konu alfa fetoprotein salınımıdır.

AFP ise **hepatosellüler karsinom ve yolk sac tümörlerinde** pozitiftir. **AFP** ayrıca testis, over teratokarsinomları ve embriyonel hücreli karsinomlar ile seyrek olarak mide ve pankreas karsinomlarında da yüksektir.

Human koryonik gonadotropin koryokarsinom için tipiktir.

Normalde fetal pankreas, yolk sac, barsak ve karaciğer dokularında üretilen karsino embriojenik antijen (CEA) kolorektal karsinomlarda % 60-90, pankreasta % 50-80, mide ve memede % 25-50 arasında pozitiftir. Ancak siroz, hepatit, ülseratif kolit, Crohn ve sigara içenlerde de yüksek olabilir.

Tümör Markırları (Belirleyicileri) - Takipte Kullanılırlar	
Markır	**Eşlik ettiği kanser**
Hormonlar	
Kalsitonin	Medüller tiroid kanseri
Katekolaminler	Feokromasitoma
Human koryonik gonadotropin (HCG)	Trofoblastik tümörler (koryokarsinom, mol hidatiform) Testis ve over teratokarsinomları ve embriyonel kanser
Onkofetal antijenler	
Karsino embriojenik antijen (CEA)	Kolon, pankreas, mide, akciğer ve kalp kalp kanserleri
Alfa Feto Protein (AFP)	Hepatosellüler karsinom Yolk - sak tümörü Embriyonel kanser

devamı→→→

Tümör Markırları (Belirleyicileri) - Takipte Kullanılırlar	
Markır	**Eşlik ettiği kanser**
Müsin ve diğer glikoproteinler	
CA 125	Over kanseri
CA 19-9	Pankreas ve kolon kanseri
CA 15-3	Meme kanseri
Spesifik proteinler	
İmmünoglobinler	Multiple miyelom ve gamapatiler
PSA ve prostat spesifik membran antijen	Prostat kanseri
İzoenzimler	
Prostatik asit fosfataz	Prostat kanseri
Nöron spesifik enolaz	Küçük hücreli akciğer kanseri, nöroblastom
Yeni moleküler markırlar	
Gayta ve serumda P53,APC,RAS mutasyonları:	Kolon kanseri
Gayta ve serumda p53 ve RAS mutasyonu:	Pankreas kanseri
Balgam ve serumda p53 ve RAS mutasyonu:	Akciğer kanseri
İdrarda p53 mutasyonu:	Mesane kanseri

6. **Alfa-fetoprotein yüksekliğinde tümörün aşağıdakilerden hangisinden köken aldığı düşünülür?** (Nisan 2004)

A) Glial hücre
B) Hepatosit
C) Trofoblast
D) Rabdomiyoblast
E) Kolon epiteli

Doğru cevap: B

Hepatoselüler kanserde hastaların yaklaşık %90' ında serum **AFP** seviyeleri yükselmiştir. Ancak spesifik değildir. Siroz, masif nekroz, kronik hepatit, gebelik, fötal nöral tüp defektleri ve germ hücreli tümörlerde de yükselir. Buna rağmen çok yüksek seviyelere (1000 ng/ml' nin üzeri) HCC dışındaki durumlarda ender olarak rastlanır.

Bir tümördeki **HCG yüksekliği** ise bu tümörün **sinsityal hücrelerden** köken aldığını düşündürmelidir.

7. **Aşağıdakilerden hangisinde gözlenen kanserlerde, karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyleri en yüksektir?** (Eylül 2001)

A) Larinks
B) Kolorektal bölge
C) Testis
D) Böbrek
E) Karaciğer

Doğru cevap: B

CEA; Embriyolojik bağırsak, pankreas ve karaciğer dokuları tarafından üretilir. En yüksek düzeyler ilerlemiş kanserlerde sağlanır. Tanıdan ziyade eksizyonu takiben oluşan nükslerin saptanmasında önemlidir. CEA kolorektal kanserlerin **% 60-90,** pankreas kanserlerinin **% 50-80'i,** mide ve meme kanserlerinde **% 25-50 (+)**'dir. Bazı benign durumlarda da (alkolik siroz, sigara, hepatit, ülseratif kolit ve Crohn) yükselir.

- AFP →
  - Hepatoselüler karsinom
  - Yolk sac tümörü
  - Embriyonel karsinom

8. **En sık ACTH salgılayan tümör aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 90)

A) Akciğer küçük hücreli karsinom
B) Tiroid medüller karsinom
C) Karsinoid tümör
D) Over granülozа - teka hücreli tümör
E) Testisin embriyonal karsinomu

Doğru cevap: A

Paraneoplastik sendromların tamamını iyi bilmemiz gerekir, sık sorulur.

Küçük hücreli akciğer karsinomu, ACTH benzeri madde, ADH ve nadiren parathormon benzeri maddeler salar.

Cushing sendromu oluşturur.

Hiperkalsemiyi daha çok **skuamöz hücreli akciğer karsinomu;** hipoglisemiyi **fibrosarkom** ve **hepatosellüler karsinom,** polisitemiyi (eritropoetin salgılayarak) **renal karsinom,** serebellar hemanjiyom ve hepatoselüler karsinom oluşturur. Bronkojenik karsinom, myastenia ve dermatomyozite neden olabilir.

Tiroid medüller karsinomu, tiroidin **parafolliküler C hücrelerinden** köken alan bir neoplazmdır. Kalsitonin sekrete eder, stromada yoğun **amiloid** içerir. % 20 - 25 oranında MEN 2a ve 2b ile birlikte görülür. 5. ve 6. dekadda sıktır. MEN ile birlikte görülenler 4.dekaddasıktır. **MEN 2b ile birlikte olanlarda prognoz en kötüdür. Hatta MEN 2b ve RET mutasyonu varsa profilaktik tiroidektomi yapılmalıdır.**

- Medüller tiroid kanserinde MEN II komponenti olanlarda ve sporadiklerin bir kısmında RET mutasyonu izlenir.

- Kongo red boyama ile boyanan tiroid kanseri modüller tiroid kanseridir.

9. **Aşağıdaki flamentlerden hangisi karsinom kökenlidir?** (Nisan 94)

A) Aktin
B) Desmin
C) Myosin
D) Vimentin
E) Keratin

Doğru cevap: E

İntermediate filamentler tümör teşhisinde önemlidir. İmmünohistokimya günlük pratikte çok yoğun kullanılıyor. Bu nedenle, bu alandaki soruların artaması beklenebilir.

- **Keratin** karsinom ve mezotelyomada,
- **Desmin** kas tümörlerinde,
- **Vimentin** mezenkimal tümörlerde,
- **Nörofilament** nöronal tümörlerde pozitif boyanır.
- **Aktin** düz kas, miyoepitelyal hücreler ve bazı iskelet kas tümörlerinde pozitiftir
- **Miyoglobin** çizgili kasta pozitif boyanır.

Intermediate Flament ve Pozitif Bulunduğu Kanserler

- **Sitokeratin:** Epitelyal tümörler
- **EMA:** Epitelyal membran antijeni (bütün kanserler)
- **LCA (CD45):** Leucocite common antigen (tüm lenfomalar)
- **Desmin:** Çizgili ve düz kas tümörleri
- **Vimentin:** Mezenkimal tümörler
- **Nörofilament(NSE):** Nöronal tümörler
- **Sinaptofizin:** Nöronal tümörler
- **Glial filament:** Glial tümörler
- **S-100:** Malign melanom, nörojenik tümörler, mezotelyoma
- **HMB-45:** Malign melanom
- **Kromogranin:** Endokrin organ kanserleri
- **Mel A:** Malign melanom
- **vWF, CD 31, CD 34 ve lektinler:** Vasküler neoplaziler

10. Karsinom ile lenfomanın ayırıcı tanısında hangisinin immünohistokimyasal yöntemle gösterilmesi yardımcıdır? (Nisan 97)

A) Sitokeratin
B) Vimentin
C) Desmozom
D) Kalsitonin
E) Nöroflament

Doğru cevap: A

9. sorunun açıklamasına bakınız.

11. Altı yaşında bir erkek çocukta orbita içinde yer alan, yuvarlak / iğsi hücrelerden oluşan, immünohistokimyasal olarak desmin pozitif olan tümör saptanmıştır.

Bu tümör aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2006)

A) Ewing sarkomu
B) Burkitt lenfoması
C) Nöroblastom
D) Retinoblastom
E) Rabdomiyosarkom

Doğru cevap: E

Sorunun en önemli ipucu** "iğsi ve desmin" **kelimeleridir. Tek bir kelime ile sorunun çözümü mümkündür. Bu sorunun çeldiricisi** "orbita" **kelimesi. Eğer desminin ne olduğunu biliyorsak orbita'nın yönlendirdiği retinoblastomu rahatlıkla eleyebiliriz. Çünkü retinoblastoma orbitanın değil gözün bir tümörüdür. Bilmiyorsak retinoblastoma doğru cevap gibi görünüyor.

İğsi hücreler ve **desmin pozitifliği**, mezenşimal fenotipli bir tümörü işaret etmektedir. Rabdomiyosarkom çocukluk çağının en sık yumuşak doku sarkomudur ve baş-boyun bölgesinde sık görülür.

Rabdomiyosarkom (RMS): En sık 1.dekatta görülürler. **Çocukluk** çağının **en sık yumuşak doku sarkomlarıdırlar.** En sık **"embriyonal rabdomiyosarkom"** tipi izlenir. En sık **baş, boyun (burun, kulak)** bölgesinde görülür. Vajende yumuşak, jelatinöz, üzüm görüntüsünde dışarı sarkan kitleler oluştururlarsa **"sarcoma botryoides"** adını alır. Alveoler, pleomorfik ve iğsi hücreli varyantları da vardır. Pleomorfik tipin prognozu oldukça kötüdür ama az görülür.

Küçük yuvarlak hücreli tümördür ancak **desmin ve aktin pozitif** lifsel çizgilenmeleri olan geniş pembe sitoplazmaları olabilir. Hücrelerin mukoza tabakaları altında toplanıp **"cambium tabakası"** denilen bir tabaka yapması tipiktir.

Ewing sarkomu: İlk dekadın kemikleri tutan **en sık malign** tümörüdür. Agresif bir tümördür ve yuvarlak iğsi hücreli tümörler grubunun üyesidir. En sık izlenen bölgeler **femur, tibia ve pelvis**tir. Sıklıkla **diafizin** medüller kavitesinden çıkar. Ağrı, lokal inflamasyon ve ateş kliniği nedeniyle **osteomyelitle** karışabilir.

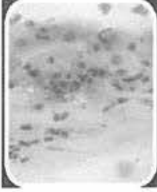
Burkitt lenfoma: Sıklıkla çocukları ve genç erişkinleri etkiler. Afrika'da çene ve mandibula tutulumu sık izlenirken ülkemizde **batın** tutulumu ön plandadır. Yarılanma ömrü **çok kısa** olan insan tümörlerindendir. **LCA (+)**'dir.

Nöroblastom: 1 yaş altı infantlarda en sık tanı alan **malign** tümörüdür. **Adrenal medulladan** veya diğer sempatik gangliyonlardan köken alır (posterior mediasten, retroperitoneal bölge). Küçük yuvarlak iğsi hücreli tümörler grubundandır.

Retinoblastom: Çocukluk çağının **en sık malign göz tümörüdür.** Sporadik olgularda tümör % 90 tek taraflı ve unifokaldır.

Neoplazi Kliniği İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Akciğer küçük hücreli karsinomunun yaptığı paraneoplastik tablolar...** Cushing sendromu, Uygunsuz ADH (anti-diüretik hormon) sekresyon sendromu, Eaton-Lambert myastenik sendromu
2. **Paraneoplastik hiperkalsemi hangi kanserde görülür...** PTH benzeri peptid salgılayan akciğer skuamöz hücreli karsinomu
3. **Paraneoplastik hipoglisemi hangi tümörlerde görülür...** Fibrosarkom, hepatosellüler karsinom ve hemanjiyoperisitoma
4. **Paraneoplastik polisitemi hangi tümörlerde görülür...** Renal hücreli karsinom, serebellar hemanjiyoblastom ve hepatosellüler karsinom
5. **Onkofetal anjijen grubuna dahil olan tümör markırları...** CEA, AFP
6. **Paraneoplastik aneminin görüldüğü tümör...** Timoma
7. **Epitelyal tümörlerde hangi filament pozitiftir...** Sitokeratin
8. **Kas tümörlerinde hangi filament pozitiftir...** Desmin
9. **Mezenkimal tümörlerde hangi filament pozitiftir...** Vimentin
10. **Vasküler neoplazileri gösteren markırlar...**vWF (von willebrand faktör), CD 31, CD 34 ve lektinler
11. **Hem sitokeratin hem vimentin ile boyanan tümörler...**Sinoviyal sarkom, menenjiom, mezotelyoma



ÇOCUKLUK ÇAĞI HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

ERİTROBLASTOZİS FETALİS

1. Otuz bir yaşındaki anne adayının ikinci gebeliğinin 27. Haftasında doğan bebek üçüncü günde kaybediliyor. Klinik öyküden anne ve baba arasında Rh grup uyumsuzluğu bulunduğu öğreniliyor. Otopside deri altında ve toraks boşluğunda masif sıvı birikimi saptanıyor. Karaciğer ve dalağın boyut olarak arttığı, beynin genişlemiş ve ödemli olduğu gözleniyor.

Bu durumu açıklayabilecek <u>en olası</u> klinik tablo aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2015 Orijinal)

A) Kardiyovasküler defekt
B) Eritroblastozis fetalis
C) Homozigot alfa talasemi
D) Fetal anemi
E) Brokopulmonel displazi

Doğru cevap: B

Hidrops fetalis ve komplikasyonlarını detaylıca sorgulayan sorular topluluğu

Eritroblastozi fetaliste, anne dolaşımına giren fetal kana karşı plesantadan geçemeyen IgM yapısında antikorlar üretilir. Bu şekilde sensitize olan annenin ikinci gebeliğinde hızlıca üretilen IgG'ler rahatlıkla pleantayı geçip ikinci bebekte eritrositlerin lizisine yol açar. Hemoliz fazla ise unkonjuge bilüribin birikir ve bu molekül lipidlere afinite gösterdiğinden özellikle beyin lipidlerinde birikim sonucu beyinde hasar oluşturur (kernikterus). Eğer anemi ağır ise kalp ve karaciğere etki sonucu ödem, dolaşım ve hepatik yetmezlik gelişir. Generalize ödem ve anazarka bulunursa bu tablo hidrops fetalis olarak adlandırılır.

Hidrops fötalis temelde anne karnındaki çocukta ağır hipoksi gelişmesi ve buna bağlı anazarka tarzında ödem ile karakterizedir. Olası nedenleri;

- **İmmün hidrops;** yenidoğanın antikor nedenli hemolitik hastalığıdır; neden anne ve çocuk arasında kan grup uyumsuzluğudur; eritroblastozis fötalis olarak bilinir.
- **Non-immün hidrops fötalis;** günümüzde en sık hidrops nedenini oluştururlar; en sık neden kardiyovasküler defektlerdir. Olası nedenler:
  - **Kardiyovasküler:** Malformasyonlar, taşiaritmi
  - **Kromozomal:** Turner sendromu, trizomi 21, 18
  - **Torasik nedenler:** Akciğerde kistik adenomatoid malformasyon, diafragmatik herni
  - **Fetal anemiler:** Homozigot alfa talasemi, parvovirüs B19
  - **İkiz gebelik:** İkizden ikize transfüzyon
  - **İnfeksiyon:** CMV, sifilis, toksoplazma

Kistik higroma, lenf damarlarından gelişen kavernöz lenfanjiyomun diğer adıdır.

Kernikterus: Hemoliz fazla ise unkonjuge bilirubin birikir ve bu molekül lipidlere afinite gösterdiğinden özellikle beyin lipidlerinde birikim sonucu MSS'de hasar oluşturur.

Fetal aneminin sık görülen diğer nedenleri Rh alloimmünizasyonu, maternal parvovirüs enfeksiyonu, kronik fetomaternal kanama, eritrosit fonksiyon bozuklukları ve ikizden ikize transfüzyon sendromudur. Fetal hematokrit seviyesi %30'un altına düştüğü durumlarda intrauterin transfüzyon gerekmektedir.

KİSTİK FİBROZİS (KF) (MUCOVISCIDOSIS)

1. Tekrarlayan enfeksiyonlara sekonder gelişen kronik hastalık nedeniyle ölen 3 yaşındaki çocuğa otopsi yapılıyor. Otopside pankreas ve tükürük bezindeki duktuslarda dilatasyon, döşeyici epitel hücrelerinde skuamöz metaplazi ve fibrozis saptanıyor. Karaciğerde ise steatoz ve biliyer siroz görülüyor.

Bu hasta için <u>en olası</u> patolojik tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Hemokromatoz **B)** Kistik fibrozis
C) Glikojen depo hastalığı **D)** Wilson hastalığı
E) Tirozinemi

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Yedinci kromozomda bulunan CFTR geninde mutasyon, klor kanallarında bozulma ile karakterize hastalık aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2017 BENZERİ)

A) Kistik fibrozis
B) Hemokaromatozis
C) Tirozinemi
D) Wilson hastalığı
E) Glikojen depo hastalığı

Doğru cevap: A

Hastada Kistik fibrozis kliniği tanımlanmaktadır ve Kistik fibrozis ile ilgili bilinmesi gereken major bilgiler aşağıda özetlenmiştir:

Kistik fibrozis (mucoviscidosis):

- **Egzokrin bez duktusları** yanı sıra **solunum sistemi** ön planda olmak üzere **gastrointestinal sistem** ve reprodüktif sistemin hastalığıdır. **7. kromozomdaki kistik fibrozis transmembran iletkenlik düzenleyici geni (CFTR)** anormalliğidir. Sonuçta **cAMP** bağımlı **klor kanalları** bozuktur.

- **Ter bezlerinde** klor kanallarından klorun **resorpsiyonunu (klor dışarda kalır), solunum epitelinde** klor kanallarından klorun **lümene aktif sekresyonu (klor hücre içinde kalır)** bozulur.
- Solunum epitelinde, visköz, hiperkonsantre sekret **obstrüksiyona, pulmonel infeksionlar ve bronşiyektazi** gelişimine neden olurken Pankreasta tıkanmaya sekonder malabsorbsiyon, barsakta obstrüksiyonlar **mekonyum ileusu,** karaciğerde safra kanallarında müsinöz tıkaçlar sonrası biliyer siroz, ter bezlerinde duktuslarda progresif dilatasyon, ve skuamöz metaplazi, epididim ve vas deferenste tıkanma nedeniyle erkek olguların %95'i sterildir.

Hemakromatoz: Demir emiliminin aşırı artmasına bağlı dokularda demir birikimi ile seyreden bir hastalıktır. **Hepcidin azalması** ya da **HFE** gen mutasyonu vardır. Demir özellikle karaciğer ve göz başta olmak üzere sistemik birikir. Tipik tablo **hepatomegaliye** rağmen siroz, **deride hiperpigmentasyon** ve **diabet** tablosudur. **Hepatosellüler karsinom** riski oldukça yüksektir.

Glikojen depo hastalığı: Birçok alt formu olan bu hastalık grubu verilen klinik ile uyuşmamaktadır. Karaciğerde glikojen depolanmasına bağlı hasar gelişir.

Wilson hastalığı: Bakırın serüloplazmin halinde veya safrayla karaciğerden atılımı bozuktur. Bakır ön planda karaciğerde(Yağlanma, nekrozlar, hepatit, Mallory-denk cisimleri veya siroz) birikmek ile beraber beyin, göz gibi pek çok organda birikir. OR'tir.

Tirozinemi: Tirozin metabolizma bozukluğuna bağlı Tirozin ve metabolitleri orta derecede artar. Karaciğer, böbrekler ve santral sinir sistemi etkilenir. **Çocukta hepatosellüler karsinom riski yüksektir.**

Kistik Fibrozis İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Kistik fibrozisin patogenezi nedir**...7. Kromozomda yerleşik CFTR geninde mutasyon, cAMP bağımlı klor kanallarında bozulma, egzokrin gland, solunum sistemi, GIS, üreme sistemi gibi multisistemik tutulum yapan bir hastalıktır.

ÇOCUKLUK ÇAĞI TÜMÖRLERİ

1. **Teratomlar çocuklarda <u>en sık</u> nerede yerleşir?** (Eylül 91)

A) Nazofarenks
B) Gonadlar
C) Sakrokoksigeal bölge
D) Mediasten
E) Batın

Doğru cevap: C

Teratomların nadiren soru olacak basit ve spot özellikleri vardır. Rahatlıkla soruyu çözebiliriz.

Teratom:

- Çocukluk çağının **en sık görülen germ hücreli** tümörüdür.
- En sık **sakrokkoksigeal** bölgeye yerleşir.
- Kız çocuklarda 4 kat daha fazladır.
- %10'una **konjenital anomaliler** eşlik eder (meningosel, spina bifida).
- Sadece %12'si malign ve ölümcüldür (immatür teratom).
- İmmatür nöroepitelyal doku immatürite ile koreledir.
- Benign teratomlar genellikle <4 ay çocuklarda görülürken, daha büyük çocuklarda malignler sıktır.
- Teratomlar testis, over, orta hat (mediasten, retroperiton), baş ve boyundan da ortaya çıkabilirler.

2. **Aşağıdaki tümörlerden hangisi çocukluk çağında sık <u>görülmez</u>?** (Eylül 96)

A) Retinoblastom
B) Wilms tümörü
C) Nöroblastom
D) Medulloblastom
E) Glioblastom

Doğru cevap: E

Çocukluk çağı malign tümörleri çok sık sorulan bir TUS kaynağıdır. Mutlaka bilmeliyiz.

Glioblastom; 60-70 yaşları arasında sık beyin tümörüdür. **Nekroz, damar proliferasyonu ve mitoz varlığı** ile astrositomdan ayrılır. İki yıllık survey % 19 dur.

Retinoblastom, Wilms, Nöroblastom ve Medulloblastomlar pediatrik yaş grubunda görülür.

3. **Daha çok çocukluk yaşlarında görülen, nöronal kaynaklı ve malign olan tümör aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 88)

A) Gangliositom
B) Gangliogliom
C) Nöroblastom
D) Akustik nörinom
E) Menenjiyom

Doğru cevap: C

Nöroblastom son derece önemli bir konu ve soru havuzudur. Kelime kelime bilmemiz gerekir.

Nöroblastom

- Nöroblastik tümör grubundandır. Bu tümörler **en sık adrenal medulla ve sempatik ganglionlardan köken alan, kendiliğinden gerileyebilen tümörlerdir.**
- **1 yaş altı infantlarda en sık tanı alan malign tümördür.** Çocukluk çağının en çok görülen ekstrakraniyal solid tümörüdür.
- Çoğu sporadik, çok az bir kısmı ailesel geçişlidir. Nöroblastomun ailevi yatkınlığından sorumlu gen **ALK (anaplastik lenfoma kinaz)** genidir.

- Mikroskopisinde nörofibriller bir zeminde solid üremiş undiferansiye küçük yuvarlak hücreler ve beraberinde tipik psödorozetler (**Homer-Wright**) oluşturan bir tümördür.
- Bazen fokal ganglion hücre diferansiyasyonları gösterir, hatta **benign ganglionöroma** dönüşüm bile olabilir
- Hızla ve yaygın metastaz yapan bir tümördür. Hastalarda ilk bulgular genelde metastazlar nedeni ile ortaya çıkar. Abdominal kitle, ateş ve kilo kaybı izlenir.
- **En çok katekolamin sentezlerler. VMA ve homovalinik asidin idrarada saptanması tanıya yardımcıdır.**
- **Metastazlar lenf noduna, hematojen olarakta karaciğer, akciğer, kemik iliği ve kemiklere olur.** Orbita metastazlarında **panda gözü/rakun gözü manzarası** ortaya çıkar (Bu görünüm kafa taban kırıklarında da oluşabilir). Deri metastazlarında derin mavi renk değişikliğine '**blueberry muffin baby**' denir.
- **Nöroblastomda kitle orta hattı geçer, yüzeyi düzensizdir ve grafide kalsifikasyon gösterir.**

Nöroblastomda Prognostik Faktörler

Özellik		İyi	Kötü
Evre		1,2a,2b,4s	3,4
Yaş		< 18 ay	> 18 ay
Histoloji	Schwanian stroma ve ganglionik diferansiyasyon	Var	Yok
	Mitoz-karyoreksis indeksi	<200/5000 hücre	>200/5000 hücre
DNA ploidy		Hiperdiploid veya neardiploid	Near-diploid
N-myc		Artmamış	Artmış
Kromozom 17 q artışı		Yok	Var
Kromozom 1 p kaybı		Yok	Var
Kromozom 11 q kaybı		Yok	Var
TRKA ekspresyonu		Var	Yok
TRKB expresyonu		Yok	Var
Telomeraz expresyonu		Az veya yok	Çok
Nöritogenez mutasyonu		Yok	Var

Nöroblastom Evrelemesi

Evre 1	Tam çıkarılmış lokalize tümör, aynı taraf lenf nodu negatif (tümöre yapışık lenf nodu pozitif olabilir)
Evre 2a	Tam çıkarılamamış lokalize tümör, aynı taraf lenf nodu negatif Geçmemiştir, aynı taraf lenf nod tutulumu olabilir veya olmayabilir.
Evre 2b	Tam çıkarılamamış ya da çıkarılmış lokalize tümör, aynı taraf lenf nodu pozitif
Evre 3	Çıkarılamayan unilateral tümör, orta hattı geçmiş aynı taraflı lenf nodu tulumu önemsiz ya da unilateral tümör karşı taraf lenf nodu tutulmuş
Evre 4	Visseral organlara distal lenf nodlarına, iskelet ve yumuşak dokuya metastaz
Evre 4s (special)	Tümör en fazla evre 2b, uzak metastazlar deriye, karaciğere ve/veya kemik iliğine sınırlı , < 1 yaş

Gangliogliom ve gangliositom çocukluk çağının benign tümörleridir.

Akustik nörinom, erişkinlerde sıklıkla serebellopontin köşeden çıkar.

Menenjiyom, erişkinlerde 2. en sık görülen beyin tümörürür.

4. Hücre siklusunda G1/S fazı geçişinde rol alan bir tümör supressör geni fonksiyonel tek allel ile doğan çocukta 6 yıl içinde malign bir neoplazm gelişiyor.

Bu neoplazm aşağıdakilerden hangisi olabilir? (Nisan 2006)

A) Böbrekte nefroblastom
B) Akut lenfoblastik lösemi
C) Pilositik astrositom
D) Nöroblastom
E) Retinoblastom

Doğru cevap: E

Retinoblastom, sık görülen bir çocukluk çağı tümörüdür ve tüm özellikleri sınavda sorulur.

G1/S geçişini durduran tümör süpresör genler **p53 ve Rb genleridir**. Rb mutasyonunda retinoblastom ve osteosarkom, p53 mutasyonunda ise Li-freumeni ortaya çıkar.

Retinoblastom:

- Çocukluk çağının en sık malign göz tümörüdür.
- Herediter olanlar sıklıkla **multifokal ve bilateraldir.**
- En sık bilateral olan ve ailevi geçen tümördür.
- Kendiliğinden regrese olabilir.
- İkincil tümörlerle birliktelik gösterebilir **(osteosarkom gibi)**
- **Sporadik olan olgularda tümör %90 tek taraflı ve unifokaldir.**
- Hastalar genelde 2 yaş civarında göz ağrısı, hassasiyet, kötü görme, strabismus ve **pupillada beyaz renk (lökokori)** ile doktora gelirler.
- Histolojide küçük mavi yuvarlak hücreler, tanı koydurucu **gerçek rozetler (Flexner-Wintersteiner)**

ve psödorozetler **(Homer-Wright)** görülür.

- En sık uzak metastaz yerleri: Santral sinir sitemi, kafatası, distal kemik ve lenf nodlarıdır.
- Retinositom ya da retinom denen retinoblastom öncülü şeklinde görülen retinoblastom varyantları tanımlanmıştır.

Nefroblastom (Wilms), WT-1 geninde mutasyon ile meydana gelir.

Akut lenfoblastik lösemide en sık görülen kromozom anomalisi hiperdiploididir.

Pilositik astrositomda, genetik olanlarda **NF-1 mutasyonu (nörofibromin)** izlenebilir ayrıca **BRAF** sinyal yolunda değişiklikler bulunmuştur.

Nöroblastom, çoğunlukla sporadiktir, nadiren ALK gen mutasyonuna bağlı görülebilir.

5. Üç yaşında erkek çocukta sağ gözde lökokori saptanıyor. Yapılan incelemede önde vitreus içine, arkada optik sinire ilerleyen tümör görülüyor.

Bu tümör en büyük olasılıkla aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2004)

A) Burkitt lenfoma **B)** Rabdomiyosarkom
C) Nörofibrom **D)** Optik gliom
E) Retinoblastom

Doğru cevap: E

Retinoblastom, sık görülen bir çocukluk çağı tümörüdür ve tüm özellikleri sınavda sorulur.

Soruda tanımlanan tümör **retinoblastomdur.**

4. sorunun açıklamasına bakınız.

Burkitt lenfoma, çocukluk çağında sık görülen ve ekstranodal tutulumla sık gelen bir Non-Hodgkin lenfomadır.

Rabdomiyosarkom, çocukluk çağının en sık görülen malign yumuşak doku tümörüdür.

Nörofibrom ve gliom, nörofibromatoziste sık görülen benign tümörlerdir.

6. **Çocukta görülen malign hastalıklardan hangisinde iyileşme şansı en fazladır?** (Nisan 94)

A) Nöroblastom **B)** Wilms tümörü
C) Rabdomiyosarkom **D)** Osteosarkom
E) Ewing sarkomu

Doğru cevap: B

Wilms tümörü çok önemli bir çocukluk çağı tümörüdür, Bakmayın patolojide tek soru olduğuna, aşağıdaki bilgilerle özellikle pediatriden çok soru çözebiliriz. Tüm özelliklerini bilmemiz gerekir.

Wilms tümörü (Nefroblastom):

- Çocukluk çağının **en sık primer renal tümörüdür.** Sıklıkla 2-5 yaş arası tanı alır.
- Dört farklı grup malformasyon sendromu ile birlikteliği olabilir:
  - **WAGR: 11p13** delesyonu vardır. %33 oranında Wilms tümörü gelişir. **WT-1 geni bozuktur.** Wilms tümörü, **aniridi, genital anomaliler, mental retardasyon.** Anirididen sorumu gen **PAX6 gen** delesyonudur. PAX6 geni delesyona uğrarsa ancak WT-1 geni sağlam ise Wilms tümörü gelişmez.
  - **Denys-Drash sendromu:** %90 oranında Wilms tümörü gelişir. Yani Wilms tümörünün sıklığının en çok arttığı sendromdur. Gonadal disgenezis ve erken başlangıçlı nefropati birlikteliğidir. Glomerüllerde diffüz mezangial skleroz görülür. Genetik anomali WT-1 geninde dominant-negatif missens mutasyondur. Biallelik WT-1 mutasyonunda wilms tümörüne ek olarak gonadoblastom gelişebilir.
  - **Beckwith - Wiedeman sendromu:** Organomegali, makroglossi, hemihipertrofi, omfalosel,adrenal korkeste anormal büyük hücreler (adrenositomegali) ile karakterizedir. Bu sendromdaki mekanizma genomik imprinting'dir. WT-2 geni bozuktur. Wilms tümörüne ek olarak hepatoblastom, pankreatoblastom, adrenokortical tümörler ve rabdomiyosarkom gelişebilir.
  - **Nefroblastomatozis:** Nefrojenik artıklar Wilms tümörü için predispozan kabul edilir. Unilateral tümörlerde %25-40, bilateral tümörlerde %100 rastlanır.
- Son zamanlarda WT-1 geni ile B-catenin geninin birlikte bozulması sporadik Wilms tümör gelişimi için sinerjistik etki yaptığı gösterilmiştir.
- Hastalarda sıklıkla **batında palpabl kitle, hematüri, ateş, anoreksi, bulantı ve kusma izlenir.**
- **Kitle, orta hattı geçmez ve yüzeyi düzenlidir, kaşsifikasyon göstermez.**
- Karakteristik olarak trifazik histolojik özellik gösterir.
  - Blastem
  - İmmatür stroma
  - Tübüller
- **Blastemden zengin tümörler sıklıkla ileri stage, epitelyal alandan zengin Wilms tümörleri ise sıklıkla düşük stage'de bulunurlar.** Tümör içinde heterolog elemanlar izlenebilir. Histolojik olarak olguların yaklaşık %5 inde görülen "anaplazi" kötü prognoz ile beraberdir. Anaplazi varlığı, TP53 mutasyonu ve kemoterapite direnç ile koreledir.
- En sık metastaz **bölgesel lenf nodlarına, diğer böbreğe ve akciğeredir.**
- **Wilms tümörlü hastalara uzun sürvi sağlandıktan sonra** kemik ve yumuşak doku sarkomları, lösemi ve lenfomalar, beyin tümörleri ve genitoüriner tümörler gibi sekonder tümörlerin çıkma olasılığı artmıştır.

Nöroblastom, rabdomiyosarkom, osteosarkom ve Ewing sarkomu, çocukluk çağında görülse de kötü prognozlu tümörlerdir.

Çocukluk Çağı Tümörleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **İlk 10 yaşta en sık görülen benign tümör...** Hemanjiyom
2. **10 yaş sonrası en sık görülen malign tümör...** Lenfoma (10 yaş öncesi lösemi)
3. **İnfantta izole aksiller kitle nedir...** lenfanjiyom (kistik higroma)
4. **Kistik higromanın en sık görüldüğü sendrom...** Turner sendromu
5. **Çocukluk çağının en sık germ hücreli tümörü...** Sakrokoksigeal teratom
6. **Germ hücrelerinin bulunduğu yerler...** Testis, over, sakrokoksigeal bölge, mediasten, pineal bez
7. **Çocukların en sık primer malign karaciğer tümörü...**Hepatoblastom
8. **İnfantil fibrosarkomun genetik anomalisi......** t(12,15), ETV6-NTRK3 füzyon geni
9. **Nöroblastomun en sık metastazları...** Karaciğer, deri, orbita
10. **Panda gözü manzarası yapan iki hastalık...**,Nöroblastom orbita metastazı, kafa tabanı kırığı
11. **Nöroblastom kitlesinin özelliği...**Orta hattı geçen yüzeyi düzensiz ve kalsifikasyon gösteren kitle
12. **Nöroblastom evre 4 S özellikleri......** Tümör en fazla evre 2b, uzak metastazlar deriye, karaciğere ve/veya kemik iliğine sınırlı , < 1 yaş (Dikkat, kemik metastazı yok), iyi prognoz
13. **Çocukta en sık görülen orbita tümörü...** hemanjiyom
14. **Çocukta en sık görülen malign orbita tümörü...** rabdomiyosarkom
15. **Çocukluk çağının en sık primer böbrek tümörü...** Wilms tümörü (nefroblastom)
16. **Wilms tümörünün özellikleri...** orta hattı geçmeyen, yüzeyi düzgün olan, kalsifikasyon görülmeyen tümör
17. **Wilms tümörüne en sık eşlik eden genital anomali...** Hipospadias
18. **Wilms tümörünün sıklığının arttığı sendromlar...** WAGR sendromu, Denys- Drash sendromu, Beckwith-Wiedeman sendromu, Nefroblastomatozis
19. **Wilms tümörünün sıklığının en çok arttığı sendrom...** Denys-Drash sendromu
20. **Trifazik boyanan tümör...** Wilms tümörü
21. **WAGR sendromunda gözlenen anirididen sorumlu gen...** Pax-6



SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

KONJENİTAL ANOMALİLER

1. Aşağıdaki hastalıklardan hangisi için, trakeobronşiyal hava yolu ile ilişkili olmayan akciğer dokusunun bulunması karakteristiktir? (Nisan 2016 Orijinal)

A) Pulmoner hipoplazi
B) Pulmoner sekestrasyon
C) Amfizem
D) Bronşiektazi
E) Bronkopulmoner displazi

Doğru cevap: B

TUS'ta akciğerin konjenital anomalilerinden pek soru beklemeyiz, ancak sorulacak ise sekestrasyon en iyi soru olur diye düşünürdük, ki oldu.

Klasik sekestrasyon tanımlaması "Akciğerin bir bölümünün (bir lob, bir taraf akciğer ya da küçük bir parçasının) pulmoner arterden değil aort ya da aorttan çıkan damarlardan beslenmesini tanımlar; etkilenen akciğer dokusu normal hava yolu ile ilişkili ya da ilişkisiz olabilir" formundadır. Sekestrasyonlarda akciğer hava yolu ile devamlılık şart değildir ancak soruda diğer seçenekler o kadar ilişkisiz ki bu soruyu kolay bir hale getiriyor.

Pulmonel hipoplazi, akciğerin tamamının hipoplazisidir; hava yollarında bir kusur beklenmez.

Amfizem, distal hava yollarının kistik dilatasyonudur.

Bronşiyektazi, bronş duvarında elastik doku yıkımını takiben meydana gelen kronik ve irreversibl genişlemedir.

AKUT AKCİĞER HASARI VE ARDS

1. Aşağıdakilerden hangisi akut respiratuvar distress sendromunun özellikleri arasında yer almaz? (Nisan 2004)

A) Akciğerde yaygın fibrozis
B) Pulmoner ödem
C) Diffüz alveoler hasar
D) Hiyalen membranlar
E) Sekonder sulfaktan yetmezliği

Doğru cevap: A

ARDS'nin en sık nedenleri:

- **İndirekt akciğer hasarı yapanlar:** Sepsis, septik şok
- **Direkt akciğer hasarı yapanlar:** Pnömoniler ve gastrik aspirasyon

Daha nadir görülen sebepler:

- **Fiziksel hasar:** Kafa travmaları, pulmoner kontüzyon, boğulma, yağ embolisi, yanıklar, iyonize radyasyon
- **İnhale edilen irritanlar:** Oksijen toksisitesi, duman, irritan gazlar
- **Kimyasal kazalar:** Eroin, metadon aşırı dozu, asetilsalisilik asit, barbitürat
- **Hematolojik durumlar:** Multipl transfüzyolar, DIC
- Pankretait, üremi, kardiyopulmoner bypass.

Bunların sonucunda major etken **hipoksidir.**

ARDS şu özelliklerle karakterize progresif solunum yetmezliğidir.

- **Akut başlangıçlı dispne,**
- **Hipoksemi**
- **Radyoloji bilateral pulmoner infiltrat,**
- **Primer sol kalp yetmezliği olmaması,**
- **Akciğer kompliyansı azalmıştır.**

En karakteristik bulgu **difüz alveoler hasar**dır. **ARDS**'de **hiyalen membran oluşumu** görülür. Özellikle genişlemiş alveoler duktuslar bu **hiyalen membranla** örtülüdür. **Alveol epitel hasarı var olması nedeniyle Tip II pnömosit hiperplazisi görülebilir.** ARDS da mortalite % 50-60'dır. Alveoler duktuslar geniş ve büyük olasılıkla sürfaktan yapımında sekonder kayıp nedeni ile **alveoler kollaps** vardır.

Erken dönemde salınan TNF'nin endotel üzerine olan etkisi, kronik dönemde TGF-beta ve PDGF'nin fibrotik etkisi söz konusudur.

Damar permeabilitesi ne kadar ağır bozulursa, prognoz o oranda kötüdür. Hastalarda hipoksik, multisistem bozukluk (kalp böbrek veya karaciğerde) gelişirse kötü prognoz habercisidir.

Akut atağı atlatan hastaların çoğu 4-6 ayda normal respiratuvar fonksiyonlarına geri döner ve kronik sekel gelişmez.

Kronikleşen az sayıda hastada ise **diffüz interstisyel fibrozis** ve arada dilate ve distorsiyone hava boşlukları ile tipik **"bal peteği"** manzarası oluşabilir.

Konu açılmışken önemli bir nokta daha!
- Tip II pnömosit kan hava bariyerine katılmaz!

Akut respiratuar distress sendromu gelişimi ile ilgili etyolojik faktörler

Enfeksiyon	Kimyasal Hasar
• Sepsis • Diffüz pulmoner enfeksiyonlar viral, mikoplazma ve miliyer tüberkülozis • Gastrik aspirasyon	• Eroin ve metadon zehirlenmesi • Asetilsalisilik asit • Barbiturat zehirlenmesi • Paraquat
Fiziksel hasar	**Hematolojik durumlar**
• Mekanik travma (kalp hasarı içeren) • Pulmoner kontüzyon • Suda boğulma • Kırıklardaki yağ embolisi • Yanıklar • İyonize radyasyon	• Multipl transfüzyonlar • Dissemine intravasküler koagülasyon • Pankreatit • Üremi
İnhale İrritanlar	**Kardiyopulmoner Bypass**
• Oksijen toksisitesi • Sigara • Kimyasal ve irritan gazlar	• Hipersensitivite Reaksiyonları • Organik çözücüler • İlaçlar

2. **Akut respiratuvar distres sendromunun (diffüz alveolar zedelenme) en karakteristik patolojik bulgusu aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2006)

A) Vaskülit
B) Hiyalen membranlar
C) Granülomlar
D) Lenfosit infiltrasyonu
E) Koagülasyon nekrozu

Doğru cevap: B

1. sorunun açıklamasına bakınız.

3. **Aşağıdakilerden hangisinin akut respiratuvar distres sendromunun etiyolojisinde rolü olduğu gösterilememiştir?** (Eylül 2007)

A) Pneumocystis carinii pnömonisi
B) Kafa travması
C) Pankreatit
D) Mide içeriğinin aspirasyonu
E) Hipoalbüminemi

Doğru cevap: E

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Akut Akciğer Hasarı ve ARDS İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Akciğer ödeminin en sık nedeni...** Sol kalp yetmezliğine bağlı gelişen hidrostatik basınç artışı
2. **ARDS nin patogenezi nedir...** ARDS'nin patogenezinde endotelyal-epitelyal veya her ikisinde de hasar vardır. Ayrıca proinflamatuar-anti inflamatuar mediyatörlerde dengesizlik söz konusudur.
3. **ARDS'nin en sık görülen nedenleri...** sepsis, pnömoniler, gastrik aspirasyon, kafa travması
4. **ARDS de inflamasyon hangi yolağın uyarılmasıyla başlar...** NF (nükleer faktör)-KB yoludur. Bu yol inflamatuar mediyatörlerin sentezini arttırır. Bu yolun aktive olması ilk önce alveoler makrofajlardan IL (interlökin)-8 sentezini başlatır. IL-8 nötrofiller için kemotaktiktir.
5. **ARDS'de hasardan asıl sorumlu hücre...** Nötrofil
6. **ARDS'de hyalen membran komponentleri...** Nekrotik alveol hücreleri, nötrofiller, fibrinden zengin eksuda
7. **ARDS'de hangi pnömosit hiperplazisi görülür...** Tip 2 pnömosit

OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIKLARI

1. **Balgam incelemesinde bol alveolar makrofaj, eozinofil ve Charcot-Leyden kristalleri saptanan bir hastada öncelikle aşağıdakilerden hangisi düşünülmelidir?** (Eylül 2009)

A) Bronşiyal astım
B) Bronkopnömoni
C) Akciğer adenokarsinomu
D) Viral pnömoni
E) Silikozis

Doğru cevap: A

Obstrüktif akciğer hastalıklarının ve diğer akciğer enfeksiyonlarının ayırımını yapabilme ve morfolojisini tanıyabilme becerisini sorgulayan bir soru. Özellikle astım daha önceki sınavlarda çok sık sorulmuş bir konu başlığıdır. Özel isimlere dikkat!!!!....

Doğru cevap **bronşiyal astım**. Bronşiyal astım epizotlar ile giden bir inflamatuvar hastalıktır Bronşiyollerde **bronkospazm** ve buna bağlı dispne, öksürük ve wheezing ile seyreden bir tablodur.

- **Atopik astım:** En sık izlenen tiptir
- **Non-atopik astım:** Viral enfeksiyonlarla olur. Virüsler submukozal vagus liflerini uyararak astıma neden olurlar.
- **İlaca bağlı astım:** COX inhibisyonu yaparak astıma neden olurlar.
- **Mesleki astım:** Toksik gaz-maddelerin solunmasına beğlı ortaya çıkar.

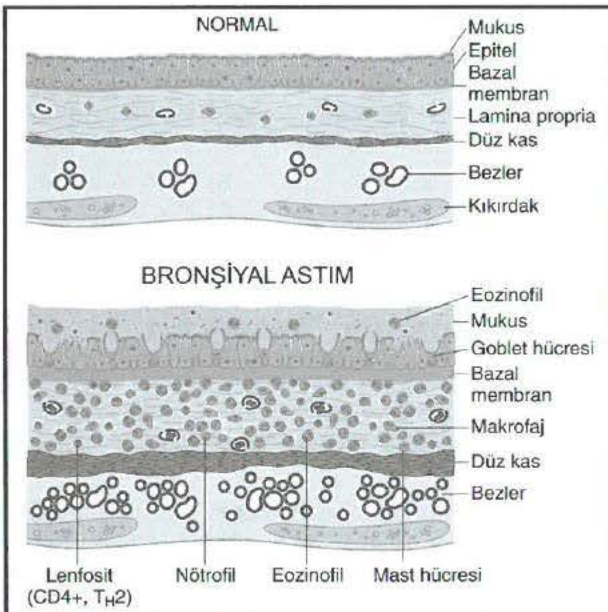
Astımda morfoloji;

- Makroskopik olarak bronş ve bronşiyollerde **kalın mukus tıkaçları** gözlenir.
- Müsinöz tıkaçların içinde **Crushmann spiralleri, çok sayıda eozinofil ve Charcot-Leyden kristalleri** mevcuttur
- Bronş epitelinde **bazal tabakanın kalınlaşması, goblet hücre hiperplazisi,**
- **Bronş duvarında ödem, hiperemi, eozinofilden zengin inflamasyon,**
- **Bronş duvarı düz kas tabakasında hipertrofi,**
- **Submukozal glandlarda artış** gibi karakteristik astım bulguları görülebilir.

Bronkopnömoni, bronşit, bronşiyolit ve alveol içi eksüda ile karakterizedir. İnflamasyon birden fazla lobu etkiler.

Akciğer adenokarsinomu, en sık görülen akciğer kanseri grubudur. **40 yaş altı sigara içmeyen kadınlarda** çıkması tipiktir. Akciğerdeki **skar** dokusundan kaynaklanabilr, Çoğunlukla **periferal** yerleşimlidir. Sıklıkla aşikar glandler yapılar, mukus sekresyonu ve papiller bronkioloalveoler patern oluşturabilirler. **%80'i müsin** içerir.

Silikozis; dünyada **en sık** rastlanan meslek hastalığıdır. **Taş işçilerinde sıktır.** Akciğerin sıklıkla **üst zonlarını** tutar. Erken dönemde fibrotik nodüller yapar. Silikotik nodüllerin birleşmesiyle geniş akciğer yıkımı olur. Lenf nodunda da fibrozis ve yumurta kabuğu tipinde kalsifikasyon izlenebilir.



Astmalı Bir Hastanınki ile Normal Bir İnsanın Bronşiyolünün Karşılaştırılması. Submukozal mukus glandlarının hipertrofisi ve mukozadaki mukus salgılayan goblet hücrelerinin sayısında artma sonucu bronş lümeninde mukus birikmesine dikkat ediniz. İlaveten, eozinofil, makrofaj ve diğer iltihap hücrelerinin toplanması ile yoğun kronik iltihap vardır. Mukozal epitel altındaki bazal membranda kalınlaşma ve düz kaslarda hipertrofi ve hiperplazi vardır.

2. **α1 - antitripsin eksikliği olan bir hastada aşağıdaki amfizem tiplerinden hangisi görülür?** (Eylül 2011)

A) Paraseptal amfizem B) Panlobüler amfizem
C) Sentriasiner amfizem D) İrregüler amfizem
E) Büllöz amfizem

Doğru cevap: B

Defalarca TUS sorusu olmasına rağmen amfizem tipleri güncelliğini korumaktadır.

Alfa-1 antitripsin eksikliği, otozomal resesif geçen, **proteaz inhibitör (Pi) proteini** serum seviyesi düşüklüğü ile seyreden bir hastalıktır. Bu eksiklik **amfizem** gibi pulmoner hastalıklar, **kolestaz** ve **siroz** gibi karaciğer hastalıklarına yol açar.

Alfa-1 antitripsin'in major etkisi proteazların inhibisyonudur. Alfa-1 antitripsin baskın olarak **hepatositlerde** sentezlenir. Eksikliğinde hepatositlerde **PAS pozitif eozinofilik inklüzyon** cisimciği karakteristiktir.

Alfa-1 antitripsin eksikliğinde **panasiner amfizem** oluşur.

Panasiner (Panlobüler) **amfizem**de, asiner, respiratuar bronşiol seviyesinden terminal alveollere kadar uniform genişler, sıklıkla alt lobları tutar ve **alfa-1 antitripsin eksikliği**nde bu tip amfizem görülür.

Paraseptal amfizem gençlerdeki spontan pnömotoraksın en sık nedenidir.

Sentriasiner amfizem klinikte en sık görülen amfizemdir.Üst lobları tutar. Sigara içenlerde ve kömür işçisi pnomokonyozu ile birliktedir.

İrregüler amfizem skar içeren ve otopside sık görülen amfizemdir.

Büllöz amfizem ise TBC skarlarında gelişir.

3. **Alfa-1 antitripsin eksikliğinde erişkinlerde en sık aşağıdakilerden hangisi oluşur?** (Eylül 93)

A) Amfizem B) Pnömoni
C) Akut kolesistit D) Reye sendromu
E) Kronik böbrek yetmezliği

Doğru cevap: A

2. sorunun açıklamasına bakınız.

Pnömoni akciğer enfeksiyonunu, **akut kolesistit** safra kesesi iltihabını, **Reye sendromu** karaciğerde difüz mikroveziküler yağlanmayı tanımlayan lezyonlardır.

4. **Proksimal ve distal asinüslerin tamamını tutarak diffüz genişlemeye neden olan amfizem aşağıdakilerden hangisiyle ilgilidir?** (Eylül 99)

A) Alfa- 1 antitripsin eksikliği
B) Sigara içenlerde oluşan amfizem
C) Akciğer skar dokusu
D) Alveol rüptürü
E) Bronşiyektazi

Doğru cevap: A

2. sorunun açıklamasına bakınız.

5. **Aşağıdakilerden hangisi alfa 1-antitripsin eksikliği sonucu ortaya çıkar?** (Nisan 2002)

A) Paraseptal amfizem B) Panasiner amfizem
C) Astım D) Sarkoidoz
E) Bronşiyektazi

Doğru cevap: B

2. sorunun açıklamasına bakınız.

6. **Aşağıdaki akciğer hastalıklarından hangisinin morfolojik açıdan derecelendirilmesinde Reid indeksinden yararlanır?** (Eylül 2002)

A) Bronşiyektazi B) Kronik bronşit
C) Bronşiyal astım D) Amfizem
E) Atelektazi

Doğru cevap: B

Obstrüktif akciğer hastalıkları içinde astım ve kronik bronşitin ayırıcı tanısını çok iyi bilmek gerekir.

Kronik bronşitte;

Bronş mukozası hiperemik, ödemli ve **mukopürülan sekresyonla** örtülüdür.

Histolojik tanısal özellikler;

- **Trakea ve bronşlarda mukus sekresyonu yapan glandlarda büyüme, bu nedenle submukozal glandüler tabakanın bronş duvarına olan oranında artış (Reid indeksi > 0,4).**
- **Goblet hücrelerinde artış**
- **Skuamöz metaplazi (displazi ve kansere ilerleyebilir)**
- **Yoğun kronik inflamasyon**
- **Bronşiolitis obliterans** (ileri olgularda bronşiyol lümeninin skar ile tıkanması)

7. **Bronş ve bronşiyollerin iltihabı veya anormal ve kalıcı dilatasyonu ile oluşan, bol miktarda ve kötü kokulu pürülan balgam, ateş öksürük ile karakterize kronik akciğer hastalığı aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2003)

A) Amfizem
B) Astım
C) Kronik bronşit
D) Sarkoidoz
E) Bronşiyektazi

Doğru cevap: E

Bronşiyektazi bir çok hastalığa bağlı olarak meydana gelebilen bir sonuç olduğu için etyolojiden ziyade tanım olarak sorulan bir konudur.

Bronşiyektazi: Bronş ve bronşiollerde obstrüksiyon ve kronik enfeksiyona bağlı kas ve elastik doku yıkımı sonucu gelişen kalıcı dilatasyondur. Bir defa gelişirse irreversibldir. Öksürük ve bol miktarda pürülan balgam çıkarma ile karakterizedir.

- En sık nedeni tümöre bağlı obstrüksiyon sonucu gelişen **bronşiyektazi**dir.
- **Konjenital durumlar:** Kistik fibrozis, Kartagener sendromu
- Nekrotizan veya süpüratif pnömoniden sonra da gelişir. En sık neden tüberküloz veya stafilokok veya mikst enfeksiyonlardır.
- **Amfizem,** distal hava yollarında görülen kistik dilatasyondur.
- **Astım,** ataklar halinde gelen bronkospazm, öksürük, dispne ve wheezing ile karakterizedir.
- **Kronik bronşit,** bronşun kronik irritasyonu nedeniyle meydana gelen bri tablodur.
- **Sarkoidoz,** idyopatik kronik granülomatöz bir hastalıktır.

Obstrüktif Akciğer Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Astım tipleri nelerdir...** Atopik, non-atopik, ilaç ile ilişkili, mesleki
2. **Astımın en sık subtipi...** Atopik astım
3. **Non-atopik astımın en sık nedeni nedir...** Geçirilmiş viral pulmoner enfeksiyonlar
4. **Viral enfeksiyonlar hangi mekanizma ile astım yapar...** Subepitelyal vagal lifleri uyarır
5. **Astımda IgE artışından sorumlu sitokin...** IL-4
6. **Astımda eozinofil gelişinden sorumlu sitokin...** IL-5
7. **Astımda submukozal glandlardan mukus sentez artışı ve aynı zamanda B lenfositlerden IgE sentez artışından sorumlu sitokin...** IL-13
8. **Astımda bronkokonstrüksiyonun asıl nedeni nedir...** Submukozal vagal sinirlerin uyarılması
9. **MBP nin (Major basic protein) astımdaki rolü nedir...** Epitel hasarı yapıp submukozal vagal liflerin açığa çıkmasına neden olur.
10. **Astım patogenezinde en önemli kromozom...** 5q
11. **ADAM (A disintegrin-like and metalloproteinase)-33 gen mutasyonunun astımdaki rolü nedir...** MMP (matriks metalloproteaz) ailesine aittir. Akciğer fibroblastları ve bronşiyal düz kas hücrelerinden salgılanır ve ADAM-33 polimorfizmi bronşiyal düz kas ve fibroblast proliferasyonuna neden olur.
12. **Memeli chitinaz ailesinin astımdaki rolü nedir...** Chitin memeli parazitleri ve mantar duvarlarında bulunan bir polisakkarittir. 2 tip enzimi vardır. Asidik enzim aktivitesine sahip olan Th2 inflamasyonuna katkıda bulunur. Enzimatik aktivitesi olmayan grubun ismi ise YKL (chitinase-3-like protein 1)-40 olarak bilinir ve YKL-40 serum seviyeleri astım şiddetiyle koreledir.

13. **T-bet mutasyonu hangisine neden olur...** havayollarının duyarlılığında artmaya
14. **Astımda morfolojik bulgular...**
    1) Kalın mukus tıkaçlarının içinde Curschmann spiralleri ve Charcot-Leyden kristalleri
    2) Bazal membranda kalınlaşma
    3) Goblet hücre sayısında ve salgısında artış
    4) Bronş düz kaslarında hipertrofi
    5) Bronş duvarında yaygın eozinofillerden zengin inflamasyon
15. **Curschmann spiralleri nedir...** Küçük hava yollarının şeklini almış mukus
16. **Charcot-leyden kristalleri nedir...** Galektin-10 olarak bilinen eozinofil lizofosfolipaz bağlayıcı proteinidir
17. **Astımın tanı koydurucu biyopsi bulgusu...** Bronşiyal düz kaslarda hipertrofi
18. **Bronşu tutan obstrüktif hastalıklar...** Astım, kronik bronşit, bronşektazi
19. **Asinüsü tutan obstrüktif hastalıklar...** Amfizem
20. **Amfizem nedir...** Asinüsün anlamlı fibrozis olmaksızın irreversibl genişlemesidir
21. **En sık görülen amfizem...** Sentriasiner amfizem
22. **Sentriasiner amfizem akciğerde nerede görülür...** Üst zonlarda, respiratuvar bronşlarda
23. **Sentriasiner amfizemde etiyoloji...** Sigara, kömür işçisi pnömokonyozu
24. **Panasiner amfizem akciğerde nerede görülür...** ön planda akciğerin alt zonları
25. **İrregüler amfizemin özelliği...** Skarların neden olduğu amfizem türüdür.
26. **Otopsi serilerinde en sık görülen amfizem...** İrregüler amfizem
27. **Sigaranın amfizemdeki mekanizması nedir...** Alfa-1 antitripsin eksikliğine neden olur.
28. **Kronik bronşitin en sık nedeni nedir...** İnhalasyonla alınan irritanlardır (Başta sigara, pamuk tozu, silika vs...)
29. **Kronik bronşitin bulguları...**
    1) Submukozal glandüler tabakanın tüm bronş duvarına oranı artar (Reid indeksi) ve 0,4 ten büyüktür.
    2) Goblet hücre sayısı artar
    3) Skuamöz metaplazi ve displazi görülür
    4) Yoğun kronik inflamasyon görülür
    5) Fibrozis nedeniyle bronşiol lümeni tıkanır (Bronşiolitis obliterans)
30. **Kronik bronşitin ana morfolojik bulgusu...** Büyük hava yollarında mukus varlığı
31. **Bronş duvarında kas ve elastik doku yıkımı sonucu gelişen irreversibl dilatasyon...** Bronşektazi
32. **Bronşların 4 katına kadar genişeyebildiği hastalık...** Bronşektazi
33. **Plevranın altında bronş görülmesi durumunda tanı...** Bronşektazi (Normal bronşlar plevradan 2-3 cm önce biter)

RESTRİKTİF AKCİĞER HASTALIKLARI

1. **Akciğerde hematopoietik büyüme faktörü GM-CSF nin fonksiyon eksikliğine ikincil olarak gelişen ve surfaktanın parçalanamaması ile karakterize hastalık aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2009)

A) Deskuamatif interstisyal pnömoni
B) İdyopatik pulmoner hemosiderozis
C) Hipersensitivite pnömonisi
D) Pulmoner alveolar proteinozis
E) İdyopatik pulmoner fibrozis

Doğru cevap: D

Soru zor gibi görünmesine rağmen şıklardan kolaylıkla yapılabilecek tipte.

Pulmoner alveoler proteinozis, GM-CSF nin fonksiyon eksikliğine ikincil olarak gelişen ve surfaktanın parçalanamaması veya fazla sentezi ile karakterize bir hastalıktır. GM-CSF'yi sürfaktan dengesini sağladığı düşünülmektedir. GM-CSF eksikliğin sürfaktan sentezi artar aynı zamanda makrofajların surfaktını parçalaması azalır. Bu durumda da ikincil enfeksiyonlar gelişir.

Deskuamatif interstisyel pnömoni, sigara içimine bağlı inhale edilen partiküllerin makrofajlar tarafından fagosite edilmesiyle karakterize bir tablodur.

İdyopatik pulmoner hemosiderozis'in adından da belli olacağı gibi akciğere nedeni belli olmayan kanamaları içeren bir hastalıktır. Patogenezinde TGF-B ↑ ve caveolin ↓ sorumludur.

Hipersensitivite pnömonisi, çiftçi akciğeri de denen bir aşırı duyarlık reaksiyonudur.

İdiopatik pulmoner fibrozis, en sık izlenen kronik restriktif akciğer hastalıktır. Adından da görüldüğü gibi nedeni bilinmemektedir.

2. **Sigara ile ilişkisi en belirgin kronik interstisyel akciğer hastalığı aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2012)

A) Sarkoidoz
B) Nonspesifik interstisyel pnömoni
C) Pulmoner alveolar proteinozis
D) Deskuamatif interstisyel pnömoni
E) Aşırı duyarlılık pnömonisi

Doğru cevap: D

Sigara ile ilişkili interstisyel akciğer hastalıklarını soran bir soru!

Deskuamatif interstisyel pnömoni: 4. 5. Dekad erkeklerde daha sık görülen sigara ile ilişkili, alveollerde makrofaj birikimi ile giden bir hastalıktır. Klinikte öksürük ve dispne izlenir. Tedavide steroid ve sigarayı bırakma önceliklidir.

Sarkoidoz: Tip IV aşırı duyarlılık ile giden nedeni tam olarak bilinmeyen otoimmün bir hastalıktır. Sigara ile ilişkisi yoktur.

Aşırı duyarlılık pnömonisi: İnhalasyonla alınan organik alerjenlere bağlı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonudur.

Allerjik alveolit olarak ta bilinir.Tip III ve Tip IV aşırı duyarlılıktır.

Nonspesifik interstisyel pnömoni: İdiopatik olarak gelişen aylar süren öksürük ile seyreden interstisyel akciğer hastalığıdır.

Pulmoner alveolar proteinozis: Edinsel, konjenital ve sekonder formları olan %90'ında anti GM-CSF antikorları izlenen, alveollerde surfaktan birikimi ile giden bir hastalıktır.

Sigara ile ilişkili olan diger bir restriktif akciğer hastalığı ise **respiratuvar bronşiyolittir**. Respiratuvar bronşiyol ve çevresinde hafif peribronşiyal fibrozis ve hafif amfizemle birlikteliği vardır.

"İnterstisyel Akciğer Hastalıkları" başlıklı tabloya bakınız.

Sigara ile ilişkili akciğer hastalıkları:

- Sentroasiner amfizem,
- Kronik bronşit,
- Deskuamatif interstisyel pnömoni,
- Respiratuvar bronşiyolit,
- Akciğer kanseri (özellikle küçük hücreli ve skuamöz)

3. Aşağıdaki interstisyel akciğer hastalıklarından hangisinde interstisyel fibrozis azdır veya görülmez? (Nisan 2013)

A) Deskuamatif interstisyel pnömoni
B) Pnömokonyoz
C) Radyasyon pnömonisi
D) Non-spesifik interstisyel pnömoni
E) Usual interstisyel pnömoni

Doğru cevap: A

İnterstisyel akciğer hastalıklarının klasifikasyonunu soran bir soru!

En sık görülen interstisyel akciğer hastalığı...
İdiopatik pulmoner fibrozis (TGF beta nedenli)

İnterstisyel akciğer hastalıklarının klasifikasyonu	
Fibrozis ile Gidenler	İdiopatik pulmoner fibrozis Non-spesifik interstisyel pnömoni Usual interstisyel pnömoni Pnömokonyozlar İlaç reaksiyonları Radyasyon Organize pnömoni
Granülomatöz Olan	Sarkoidoz Hipersensitivite pnömonileri
Sigara ile İlişkililer	Deskuamatif interstisyel pnömoni Respiratuvar bronşiyolit
Eozinofilik Olanlar	Eozinofilik pnömoni
Diğer	Pulmoner alveoler proteinozis

4. Aşağıdakilerden hangisi pnömokonyozlardan biri değildir? (Nisan 2014 Orijinal)

A) Asbestozis
B) Silikozis
C) Pulmoner alveoler proteinozis
D) Berilyozis
E) Antrakozis

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisi sürfaktanın aşırı yapılmasına bağlı meydana gelen bir hastalıktır? (Nisan 2014 BENZERİ)

A) Asbestozis
B) Silikozis
C) Pulmoner alveoler proteinozis
D) Berilyozis
E) Antrakozis

Doğru cevap: C

TUS'ta nadiren de olsa akciğer hastalıklarının oluş mekanizmaları sorulmaktadır.

Pulmoner alveoler proteinozis: GM-CSF eksikliğine bağlı sürfaktan aşırı yapımı ile giden bir restriktif akciğer hastalığıdır. Akciğerlerde PAS (+) madde birikimi görülür.

- **Pnömokonyozlar**
  - Asbestozis, silikozis, berilyozis ve antrakozistir.

İnterstisyel Akciğer Hastalıkları		
	Genel bilgi	**Morfoloji**
	Fibrozisle giden	
İdiopatik pulmoner fibrozis (İPF)	• İdiopatik • Çoğunluk 60 yaş üstü erkek hasta • Sigara ile muhtemel ilişki • Siyanoz, kor pulmonale. • Tedavi: Transplant	• Makroskopide kaldırım taşı görüntüsü • Mikroskopide fibrozis erken ve geç lezyonların birlikteliği (temporal heterojenite) • Geç dönemde bal peteği akciğer
Non-spesifik interstisyel pnömoni	• İdiopatik • Aylar süren öksürük • Dispne • UIP'den çok daha iyi prognoz	• Sellüler patern • Fibrotik patern • Temporal heterojenite yok.
Organize pnömoni (bronşiolitis obliterans organize pnömoni)	• İdiopatik (kriptojenik) • Pnömoni ve CDH sonrası • Öksürük, dispne • Radyolojide subplevral, peri bronşiyal yama tarzı infiltrat • 6 ay steroid • Bazen spontan remisyon	• Alveoler boşlukları, alveolleri ve bronşiolleri dolduran bağ doku tıkaçları • Temporal heterojenite yok • Masson cisimleri
Kollajen doku hastalıklarına (CDH) bağlı olanlar	• SLE, RA, sistemik skleroz, inflamatuvar miyopati • Kötü prognoz (İPF'den iyi)	• Değişik histolojik görünümler
Pnömokonyoz	• İnterstisyel fibrozis	
İlaç reaksiyonları	• Bleomycin • Amiodarone • Metotreksat • Nitrofurantoin • Aspirin • Beta-antagonistleri	• Fibrozis, pnömonit • Fibrozis, pnömonit • Hipersensitivite pnömoniti • Hipersensitivite pnömoniti • Bronkospazm • Bronkospazm
Radyasyon pnömoniti	• Terapiden 1-6 ay sonra akut radyasyon pnömoniti, steroidle geçmezse bundan sonra da kronik radyasyon pnömoniti gelişebilir.	
	Granülomatöz	
Sarkoidoz	• İnterstisyel fibrozis	
Hipersensitivite pnömonisi	• İnterstisyel fibrozis	
	Eozinofilik Hastalıklar	
*** Respiratuvar yetmezlikli akut eozinofilik pnömoni** *** Basit eozinofilik pnömoni (Löffler sendromu)** *** Tropikal eozinofili (mikroflarya)** *** Sekonder eozinofili** *** İdiopatik kronik eozinofilik pnömoni**	• Muhtemel immünolojik orijin • Alveoler seviyede IL-5 artışı	• Eozinofilik infiltratla giden değişik histolojiler, • Löffler'de ayrıca dev hücreler.
	Sigara ile ilişkili	
Deskuamatif intirstisyel pnömoni (DIP)	• 4-5. dekad • E>K • Kuru öksürük • Dispne • Parmaklarda "clubbing" • Steroid+sigarayı bırakma • %100 survi	• Alveollerde kahverenkli pigmentli makrofajlar (bazen demir içerir) • Bazı makrofajlarda lamellar cisimcikler (surfaktan) • Alveolleri döşeyen kabarık pnömositler • Fibrozis yok ya da minimal • Sıklıkla amfizem
Respiratuvar bronşiolit ilişkili akciğer hastalığı	• Çoğunlukla semptom yok, insidental • Pulmoner fonksiyon ve radyolojide anormallik olursa bu adı alır.	• DIP tekine benzer makrofajlar bu sefer respiratuvar bronşiol ve çevresinde • Hafif peribronşiyal fibrozis • Hafif amfizemle birlikte
	Diğer	
Pulmoner alveoler proteinozis	• Olguların %90'ı • Anti GM-CSF antikoru • Transplant sonrası tekrar	• Alveolde masif surfaktan birikimi (PAS +) • Kolesterol iğcikleri
*Konjenital	• Bilinmeyen mutasyon • Surfaktan protein B mutasyonu • GM-CSF mutasyonu • Fatal respiratuvar distress • 3-6 ay survi	
*Sekonder	• Son derece nadir • Başka hastalıklara sekonder • Tam akciğer lavajı yapılmalı	

5. Kırk iki yaşındaki erkek hasta; epizodik ateş, solunum sıkıntısı ve öksürük şikâyetleriyle başvuruyor. Akciğer görüntülemelerinde mikronodüler interstisyel infiltratlar görülüyor. Hastanın akciğer biyopsisinde, genellikle bronkiolosentrik olan küçük epitelioid histiyosit grupları ile histiyositik dev hücreler ve interstisyel pnömoni saptanıyor.

Bu hastada bulunması en olası hastalığın özellikleriyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Bronş lavajında, bol eozinofil lökosit ve Curschmann spiralleri görülür.
B) Çoğu hastanın serumunda, etken antijene spesifik antikorlar bulunur.
C) Çoğu olgunun patogenezinden tip IV hipersensitivite reaksiyonu sorumludur.
D) Patolojik değişiklik esas olarak alveol duvarlarındadır.
E) Uzun süren hastalıkta akciğer fibrozisi oluşur.

Doğru cevap: A

Granülom ile giden interstisyel akciğer hastalıkları hipersensitivite pnömonisi, sarkoidoz ve berilyozistir.

Hipersensitivite pnömonisi granülomlar ile giden allerjik alveolit tablosudur. Tip 4 hipersensitiviteye örnektir. İnterstisyel akciğer hastalığına neden olur. Serumda etkene yönelik antikorlar saptanabilir.

Bronş lavajında eozinofiller ve Curschmann spiralleri astımın bir bulgusudur. Astım interstisyumu tutmaz, bronşları tutar, tip 1 hipersensitivite örneğidir.

6. **Silikozisin akciğerdeki tanısal bulgusu aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan-94)

A) Bronkopulmoner displazi
B) Bronkopulmoner nodüller
C) Plevrada plaklar
D) Fokal amfizem
E) Bronşiyektazi

Doğru cevap: B

Dört adet pnömokonyoz sendromu karşılaştırma sorularında sıkça kullanılan bir konudur.

Silikozis en çok görülen meslek hastalığıdır. Kristalin (kuartz, kristobalit, tridimit) ve amorf tipleri vardır. Kristalin daha tehlikelidir.

Yavaş ilerleyen, **nodüler, fibroze** pnömokonyozdur. Akciğer üst zonlarında nodüller vardır. Sonra kollajen skar gelişir. **Bal peteği** görünümü görülür. Radyografide egg shell **"yumurta kabuğu" kalsifikasyon** vardır. Nodüllerde ışığı çift kıran silika partikülleri vardır.

Silikozis, **tüberküloz** gelişiminde predispozan rol oynar.

7. **Gemi endüstrisi gibi asbeste maruz kalınan işlerde çalışan kişilerde, aşağıdaki tümörlerden hangisinin görülme olasılığı en yüksektir?** (Eylül 2003)

A) Non-Hodgkin lenfoma
B) Malign mezotelyoma
C) Larenks kanseri
D) Sinonazal karsinom
E) Mesane kanseri

Doğru cevap: B

Bu soruda pnömokonyozların hangi hastalıklara predispoze olduğu soruluyor.

Asbestoza maruz kalan işçilerde **bronkojenik karsinom** ve **mezotelyoma**lar gelişir. Bronkojenik karsinom riski, asbestoz işçilerinde yaklaşık 5 kat artmıştır. Çok nadir bir tümör olan ve her bir milyon kişiden iki ile on yedisinde görülen mezotelyoma riski asbestoza maruz kalanlarda bin kattan daha fazla artar.

Sigara içiminin **asbestoza** maruz kalma ile birlikte oluşu **bronkojenik karsinoma riskini artırırken mezotelyoma riskini artırmaz.**

Asbestozisle birlikteki bu tümörler diğer nedenlerle gelişenlerden morfolojik olarak farksızdırlar. Larenks kanseri ile asbestin ilişkisi olsa da ilişkili mezotelyoma kadar güçlü değildir.

8. Solunum güçlüğüyle başvuran bir tersane işçisine akciğer biyopsisi yapılıyor. Biyopside alveol lümeninde, makrofajlarca fagosite edilmiş, sarı-kahverengi, fusiform şekilli ve yapısında demir bulunan proteinöz cisimcikler görülüyor. Akciğer parankiminde diffüz interstisyel fibrozis saptanıyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Sarkoidoz
B) Asbestozis
C) Berilyozis
D) Antrakozis
E) Silikozis

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Asbestozis için aşağıdakilerden hangisi/hangileri doğrudur? (Ağustos 2017 BENZERİ)

I. Ferriginöz cisimler görülür
II. Diffüz interstisyel fibrosise neden olur
III. Gemi/yalıtım sanayide çalışanlarda görülür

A) Yanlız I
B) I, II
C) I, III
D) II, III
E) I, II, III

Doğru cevap: E

Pnömokonyozlardan biri olan asbestozisin önemli özellikleri bilinmelidir.

Solunum Sistemi Hastalıkları ve Patolojisi

Asbestozis:

- Gemi sanayi-yalıtım sanayide çalışanlarda görülür
- En tehlikeli formu amfiboldür. Serpentin daha az tehlikeli olan formudur.
- Asbestin en en sık yaptığı tablo plevral plaktır
- Asbestozis akciğer kanseri, mezotelyoma, diffüz interstisyel fibrozis, kolon kanseri, larenks kanseri yapabilir.
- Akciğerlere saplanan asbest cisimleri, kanama ve kalsifikasyona neden olur. İşte bu asbest cismi, demir ve kalsiyum birikimine ferriginöz cisim denir.

Silikozis:

- En sık görülen pnömokonyozdur.
- Akut intoksikasyon evresinden sonra fibrotic nodüllere döner.
- Son evrede nodüler fibrosis yapar.
- Kristalin ve amorf tipleri vardır. Kristalin daha tehlikelidir.
- Taş işçilerinde görülür
- TBC riskinin en çok artttığı pnömokonyozdur
- Grafide yumurta kabuğu kalsifikasyon görülür.
- Akciğer kanser riskini 2 kat arttırır.
- Akciğerlerde proteinöz material birikir.

Berilyozis:

- Akut intoksikasyon ile başlar.
- Granülom yapar.
- Nodüler fibrozis görülür.
- Uzay sanayide çalışanlarda görülür

Antrakozis

- Kömür işçilerinde görülür
- Sentrolobüler amfizeme neden olabilir.
- Nodüler fibrosis yapar.
- Pnömokonyoz ve romatoid artrit birlikteliğine Kaplan sendromu denir.

Sarkoidoz

- Granülom ile seyreden interstisyel akciğer hastalığıdır.
- Patogenezden sorumlu hücre CD 4 hücrelerdir.
- Ölüm nedeni kor pulmonaledir.
- Sistemik tutulum yapar.

Pnömokonyozlar

	Akut pnömonit	Erken dönem	İleri dönem
Kömür işçisi		Sellüler nodül	Nodüler fibrozis
Silikozis	Var	Nodüler fibrozis	
Asbestoz		Diffüz fibrozis	
Berilyozis	Var	Granülom	Nodüler fibrozis

9. Kronik interstisyel akciğer hastalığı oluşumuna neden olan kazeifiye olmayan ileri dönemde fibrozis gösteren granülomların izlendiği hastalık aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2002)

A) Berilyozis
B) Silikozis
C) Asbestoz
D) Kömür işçileri pnömokonyozu
E) Deskuamatif pnömoni

Doğru cevap: A

Bu soruda pnömokonyoz ailesinden sadece bir tanesinin granülom yaptığını, bu nedenle direkt bilgi sorusu olarak sorulduğunu görüyoruz.

Metalik berilyum ile bunun oksitlerinin, bileşiklerinin, tuzların havadaki tozlarına veya dumanına aşırı miktarda maruz kalınırsa **akut pnömoni** oluşur. Uzun süre düşük dozda maruz kalındığında ise, sarkoidoza benzeyen **pulmoner** ve **sistemik granülomatöz lezyonlar** oluşabilir. Günümüzde berilyuma en yüksek maruz kalma riski, **nükleer veya uzay endüstrilerinde** berilyum alaşımlarıyla çalışan işçilerdedir

Gecikmiş hipersensitivitenin ortaya çıkışı, akciğerlerde, hiler lenf nodlarında veya daha seyrek olarak karaciğer, dalak, böbrek, adrenal ve uzak lenf nodlarında **nonkazeifiye granülom**ların oluşmasına neden olur.

Pulmoner granülomlar giderek **fibrotikleşir** ve akciğer grafilerinde **düzensiz, ince nodüler dansiteler** olarak saptanır. Hiler lenfadenopati, olguların yaklaşık yarısında vardır. Epidemiyolojik bulgular, yoğun maruz kalma ile kanser insidansi artışını ilişkili olduğunu göstermektedir.

10. Caplan sendromunda görülen lezyonlar aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir? (Eylül 2009)

A) Antrakoz + romatizmal ateş
B) Romatoid artrit + pnömokonyoz
C) Küçük hücreli karsinom + vena cava superior sendromu
D) Pnömokonyoz + pnömoni
E) Tüberküloz + artrit

Doğru cevap: B

Eski TUS sorularından bir başka örnek daha. Sık sık sorulan pnömokonyozlardan bir örnek. Direkt bilgi sorusu.

Doğru cevap **Romatoid artrit + pnömokonyoz**dur.

Kaplan sendromu; romatoid artriti ve pnömokonyozu beraber olan hastalarda akciğerde hızlı gelişen yaygın, nodüler lezyonların bulunuudur. Buradaki akciğer lezyonları romatoid nodüllere benzer.

Diğer şıklarda verilen kombinasyonların özel bir isimlendirmesi bulunmamaktadır.

11. Akciğerlerde intraalveoler ve interstisyel alanda birikerek sarkoidozda immün reaksiyona neden olan hücre aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2014 Orijinal)

A) CD4 lenfosit
B) CD8 lenfosit
C) Doğal öldürücü (NK) hücre
D) B lenfosit
E) Plazma hücresi

Doğru cevap: A

Sarkoidoz, neden-sonuç ilişkisi nedeniyle sıkça sorulan bir patoloji konusudur.

Sarkoidoz: Nedeni bilinmeyen **granülomatöz hastalıktır. Bilateral hiler lenfadenopati ve/veya akciğer tutulumu en sık izlenen klinik tablodur.** %25 olguda ek olarak göz ve deri tutulumu saptanır. **CD4+T hücrelerinde** (periferik kanda) azalma ve kutanöz anerjinin varlığı CD4+T hücrelerin lezyonlarda toplandığını düşündürmektedir. İntraalveoler CD4/CD8 oranı 5:1 -15:1 oranına kadar değişir. TH1 sitokinleri artar (IL-2, IFN). TNF alveoler makrofajları arttırır ve granüloma neden olur. Bronkoalveoler lavajda TNF düzeyi hastalık aktivitesi gösterir.

Sarkoidoz'un diğer sınavsal özellikleri;

- **Non-kazeifiye granülomlar**
- Langhans tipi dev hücreler
- Granülomlarda **Schaumann** ve **asteroid cisimlerin** görülmesi (Spesifik değil)
- Gözde üveit yapması
- Akciğerde interstisyel fibrozis
- En sık 7. Sinir paralizisine neden olması
- Deride en sık eritema nodosum sonra lupus pernio yapması
- Hiperkalsemi (Granülomlardan D vitamini prekürsörlerinin salınması)

12. Langhans tipi dev hücreleri içinde Schaumann ve astreoid cisimcikleri hangisinde görülür? (Eylül 91)

A) Tüberküloz
B) Sarkoidoz
C) Asbestoz
D) Histoplazmoz
E) Berilyozis

Doğru cevap: B

11. sorunun açıklamasına bakınız.

Langhans tipi dev hücre tüberküloz, sarkoidoz ve leprada görülür. Bu soruda tüberkülozdan uzaklaşmamızı sağlayan ipucu **Schaumann ve asteroid cisimciklerdir.**

13. Sarkoidozda <u>görülmeyen</u> patolojik bulgu aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 92)

A) Epiteloid histiosit
B) Kazeifikasyon nekrozu
C) Astreoid cisim
D) Langhans tipi dev hücre
E) Schaumann body

Doğru cevap: B

11. sorunun açıklamasına bakınız.

Kazeifikasyon nekrozu **tüberkülozun** karakteristik bulgusudur.

14. Aşağıdakilerden hangisi sarkoidozda <u>görülmez</u>? (Eylül 98)

A) Bilateral hiler LAP
B) İnterstisyel akciğer tutulumu
C) Granülomatöz kazeifikasyon
D) Eritema nodozum
E) Poliartrit

Doğru cevap: C

Sarkoidoz kliniği zaman zaman patoloji sorularına malzeme olmaktadır.

Sarkoidozda görülen patolojik değişiklikler

- İnterstisyel akciğer hastalığı
- Bilateral hiler LAP
- Anterior üveit
- Deride eritema nodozum
- Poliartrit

15. Yaygın eozinofil infiltrasyonu ile giden hastalık aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 95)

A) Atipik pnömoni
B) Whipple hastalığı
C) Difteri
D) Löffler pnömoni
E) Kızamık

Doğru cevap: D

Löffler pnömonide diğer şıklardan farklı olarak iltihapta yoğun eozinofil bulunur.

Atipik pnömonide, sıklıkla monükleer iltihap hücreleri görülür.

Whipple hastalığına etken tropheryma whipplei'dir. Sinir sistemi, eklem tutulumu ve malabsorbsiyon ile giden bir hastalıktır. PAS (+) makrofajlar vardır.

Difteri, bakteriyel kökenli bir hastalıktır, eozinofilik infiltrasyon görülmez.

Kızamık, akciğerde **giant cell (dev hücreli) pnömoni** yapar. **Wartin-Finkeley dev hücreleri** vardır Lenfositler bulunur.

16. Sigara kullanımı aşağıdaki akciğer hastalıklarından hangisinin gelişmesinde <u>rol oynamaz</u>? (Eylül 2008)

A) İdyopatik pulmoner hemosideroz
B) Sentriasiner amfizem
C) Deskuamatif interstisyel pnömoni
D) Bronşiyolit
E) Bronkojenik karsinom

Doğru cevap: A

Bu soruyu yapmak için çok düşünmeye gerek yok. Şıkları okumanız yeterli. Ancak hangi akciğer hastalıklarında sigaranın rolü vardır bilmeniz istenmektedir!!!

- **İdyopatik pulmoner hemosiderozis**in sigara ile ilişkisi yoktur. Zaten cevap adında gizli. **İDYOPATİK.** Bu hastalık akciğere persistan kanama neticesinde oluşan bir kronik restriktif akciğer hastalığıdır.

- **Sentroasiner amfizem,** sigara ile ilişkili amfizem türüdür.
- **Deskuamatif interstisyel pnömoni,** sigara ile ilişkil olan ve pnömositlerin dökülmesi ile karakterize bir interstisyel akciğer hastalığıdır. Genellikle hayatın 4.-5. dekatlarında görülür. Klinikte haftalar hatta aylar süren kuru öksürük ve dispne mevcuttur. Çomak parmak eşlik edebilir. **Sigaranın** kesilmesi ve streoid ile prognoz mükemmeldir. Biyopside fibrozis ile birlikte sitoplazmalarında kirli kahverenkli pigmente sahip olan makrofajlar yer alır **(Smoker's macrophages).**
- **Respiratuvar bronşiyolit** deskuamatif interstisyel pnömoni'ye benzer klinik ve patolojik bulgular içerir. Sigara içenlerde sıktır.
- **Bronkojenik karsinomun** en önemli nedenlerinden biri sigaradır

Restriktif Akciğer Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Granülomların gözlendiği interstisyel akciğer hastalıkları...** Sarkoidoz, hipersentivite pnömonisi, berilyozis
2. **Sigara ile ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları...** Deskuamatif interstisyel pnömoni, respiratuar bronşiolit
3. **Hangi akciğer hastalığında TGF (Transforme edici büyüme faktörü) beta artışı ve caveolin azalması vardır...** İdiopatik pulmoner fibrozis
4. **Tekrarlayan alveol epitel hasarı sonucunda gelişen restriktif akciğer hastalığı...**İdiopatik pulmoner fibrozis
5. **Temporal heterojenite (usual interstisyel pnömoni) nedir...** eski skar ile birlikte yeni hastalıklı lezyonların beraber görlmesi
6. **Akciğerde temporal heterojenite (usual interstisyel pnömoni) yapan hastalıklar...** İdiopatik pulmoner fibrozis (İPF), bağ doku hastalıkları, kronik hipersensitivite pnömonisi ve asbestozis
7. **İntra alveoler fibrozisle giden, interstisyumun etkilenmediği, temporal heterojenitenin olmadığı ve masson cisimlerinin (fibroblast topları) görüldüğü restriktif akciğer hastalığı nedir...** Kriptojenik Organize Pnömoni (Bronşiolitis obliterans organize pnömoni)
8. **Antrakozis hangi tip amfizeme yol açar...** Sentrilobüler amfizem
9. **Antrakoziste tutulan akciğer bölümü...** Respiratuvar bronşlar
10. **Kaplan sendromu yapan pnömokonyozlar...** Kömür işçisi pnömokonyozu, Silikozis,Asbestozis
11. **Dünyada en sık rastlanan meslek hastalığı hangisidir...** silikozis
12. **Silika partikülleri nelerdir...** Kristalin ve amorf. Kristalin daha tehlikelidir. Kristalin lifleri ise kuartz, kristobalit ve tridimit'tir.
13. **Silikoziste en sık görülen kristalin lifi**... kuartz
14. **Makrofaj silika partikülleri ile karşılaşınca ne salgılar...** IL-1, IL-18 ve TNF (tümör nekroz faktörü) (TNF çok önemli, Anti TNF antikorların fibrozisi azalttığı gösterilmiş).
15. **Tüberküloz riskinin en fazla arttığı pnömokonyoz...**Silikozis
16. **Silikoziste neden TBC riski artar...** Makrofaj silika ile karşılaşınca mikobakteriyi fagosite edemez.
17. **Silikoziste akciğer grafisindeki bulgu...** yumurta kabuğu (egg shell) şeklinde kalsifikasyon
18. **Silikoziste hangi meslek grubu risk altında...** Taş işçileri
19. **Alveollerde lipoproteinöz materyal özellikle hangi pnömokonyozda görülür...** Silikozis
20. **Hangi asbest lifi daha az toksik...** Serpentin .Sanayide kullanılanı da bu.
21. **Hangi asbest lifi mezotelyoma yapar...** Amfibol. Serpentin yapmaz. Ama her ikisi de fibrozis yapar.
22. **Amfibol grubu asbestler...** Amosit, krosidolit , tremolit, aktinolit, antofilit
23. **Serpentin grubu asbest...** Krizotil
24. **Asbestin neden olduğu durumlar...** Diffüz interstisyel fibrozis, bronkojenik karsinom, plevral effüzyon, lokalize fibröz plak ve diffüz plevral fibrozis, mezotelyoma , larenks, kolon, over kanseri, artmış otoimmün hastalık riski, artmış kardiyovasküler hastalık riski
25. **Asbestin en sık neden olduğu durum**...lokalize fibröz plak
26. **Asbestozisteki plevral plakların özelliği ne...** Plevral plakların asbestin türü-süresi ile ilişkisi yoktur. Asbest cismi içermezler.
27. **Mezotelyomanın en sık nedeni...** Asbest
28. **Asbestoziste akciğerde hangi loblar etkilenir...** Öncelikle alt loblar (diğer pnömokonyozlarda üst loblar etkilenir)
29. **Diğer pnömokonyozların aksine diffüz fibrozis yapan pnömokonyoz...** asbestozis (diğerleri nodüler fibrozis yapar)
30. **Sarkoidozda en sık klinik tablo...** Bilateral hiler lenf nodu tutulumu ve/veya akciğer tutulumu
31. **Sarkoidozda kutanöz anerjinin nedeni...** Periferik kanda CD4 sayısının azalması
32. **Sarkoidoz hangi cinsiyet ve ırkta fazladır...** Kadın, zenci
33. **Sarkoidoz hangi HLA grubunda sıktır...** HLA-A1, HLA-B8
34. **Hangi mikroorganizmalar sarkoidoz başlamasına katkıda bulunabilir...** Mikobakteri, P.acnes, riketsiya türleri olayı başlatabilir. Tek başlarına neden olan bir bakteri kanıtlanmamıştır.

35. **Sarkoidozda lenf nodlarında ne görülür...** Non- kazeifiye granülomlar, çıplak granülomlar
36. **Schaumann ve Asteroid cisimlerin görüldükleri hastalıklar**...en sık sarkoidozda görülürler ancak tanı koydurmazlar, diğer granülomla giden hastalıklarda da görülebilirler.
37. **Schaumann cisimleri ne içerir...** Kalsiyum ve proteinden oluşur
38. **Asteroid cisimler nedir...** Yıldızsı inklüzyon cisimleri.
39. **Sarkoidozda ölüm nedeni nedir...** Pulmoner fibrozis ve kor pulmonale
40. **Sarkoidozda en sık deri bulgusu...** Eritema nodozum, ikinci sık... Lupus pernio
41. **Löfgren sendromu bulguları...** Bilateral hiler lenfadenopati, ateş, eritema nodozum, artralji
42. **Heerfordt sendromu bulguları...** Üveit, parotid, ateş
43. **Hipersensitivite pnömonisi ile astımın farkları...** Astım tip 1 hipersensitiviteye örnektir ve bronşiyollerde inflamasyon vardır. Hipersensitivite pnömonisi tip 4 hipersensitiviteye örnektir, granülom yapar ve inflamasyon alveoldedir.

VASKÜLER AKCİĞER HASTALIKLARI

1. **Aşağıdakilerden hangisi ilerlemiş pulmoner hipertansiyonda görülen karakteristik vasküler lezyonlardan biri değildir?** (Eylül 2016 Orijinal)

A) Pulmoner musküler ve elastik arterlerde medial hipertrofi
B) Pulmoner arteriyel aterokslerozis
C) Pleksiform lezyonlar
D) Medial kalsifik skleroz
E) Arteriollerde intimal fibrozis

Doğru cevap: D

Pulmoner hipertansiyonla ilgili zor sayılabilecek bir solunum sistemi histopatoloji sorusudur. Seçeneklerin hepsi pulmoner hipertansiyon düşünülerek hazırlanmamış olmakla birlikte Mönckeberg'in medial kalsifik sklerozunun pulmoner hipertansiyonla ilişkisinin olmadığı bilinmelidir.

Mediyal kalsifik skleroz, musküler arterlerin medialarında kalsifikasyondur. Yaşlılarda görülür ve radyolojik olarak bu görülebilir. Pulmoner hipertansiyonda görülen karakteristik bulgulardan değildir.

Hem primer hem de sekonder **pulmoner sklerozlu** olgularda **arterlerde intima ve mediyada kalınlaşma ve lümende daralma** izlenir. Uzun dönemli etkilenen olgularda pulmoner hipertansiyona ve **pleksiform lezyonlara** ek olarak **nekrotizan arterit (fibrinoid nekroz)** ve trombüs gelişimi izlenir.

Etyolojiden bağımsız olarak pulmoner hipertansiyonun tüm tipleri **pulmoner musküler** ve **elastik arterlerde mediyal hipertrofi, pulmoner arteriyel ateroskleroz ve sağ ventrikül hipertrofisi** ile ilişkilidir. Ciddi ilerlemiş olgularda ateromatöz birikimler pulmoner arter ve onun majör dallarında birikir. Bu birikim sistemik ateroskleroza benzemekle birlikte daha düşük derecededir. Medial hipertrofi ve intimal fibrozis, küçük arter ve arteriyollerde görülür.

Primer Pulmoner Hipertansiyon Evrelemesi

Evre 1: Medial hipertrofi+arteriyollerde düz kas görülmesi

Evre 2: İntimal proliferasyon

Evre 3: Musküler pulmoner arter ve arteriyollerde intimal fibrozis (tıkayabilir)

Evre 4: Pulmoner arterlerde pleksiform lezyonlar (genişleme ve incelme)

Evre 5: Pleksiform lezyonlar+anjiyomatoid lezyonlar. Rüptüre olabilir pulmoner hemoraji olabilir

Evre 6: Fibrinoid nekroz

Genç kadınlarda görülür. İlk 3 evre kardiyak cerrahi ile düzelebilir. Son 3 evre düzelmez. Bone morfojenik protein reseptör 2 mutasyonu vardır (BMPR2) (TGF-beta reseptör ailesinden)

Vasküler Akciğer Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Pulmoner infarktlar en sık nereyi etkiler...** Genellikle alt lobta ve multipldır.
2. **Normal pulmoner arteriyel basınç nedir...** Sistemik basıncın 1/8'i. 1/4 üne çıkarsa pulmoner HT (Hipertansiyon) denir.
3. **Primer pulmoner hipertansiyonda hangi gen mutasyonu vardır...** Bone morfojenik protein reseptör 2 (BMPR2)
4. **Ailevi pulmoner HT de mekanizma nedir...** Ailevi pulmoner HT da bone morfojenik protein reseptör tip 2 (BMPR2) sinyal yolağında sorun vardır. Bu reseptör TGF B ailesine aittir. Bunun uyarılması proliferasyonu durdurur, apoptozu arttırır. İnaktivasyonu düz kas proliferasyonuna neden olur. Bu hastalıkta inaktive olmuştur.
5. **Pleksiform lezyonların görüldüğü primer pulmoner hipertansiyon evreleri...** evre 4 ve 5
6. **Fibrinoid nekroz görülen primer pulmoner hipertansiyon evresi...** evre 6

PULMONER ENFEKSİYONLAR

1. **Sekonder tüberküloz, akciğerlerde en sık aşağıdakilerden hangisine yerleşir?** (Eylül 2001)

A) Alt lob alt segment
B) Alt lob paravertebral kenarlar
C) Mediastinal kenarlar
D) Üst lob alt segment
E) Apikal bölgeler

Doğru cevap: E

Primer ve sekonder tüberkülozun en sık tuttuğu yerler karşılaştırma sorusu olarak sorulabilir.

Primer tüberküloz, hemen daima akciğerde izlenir. Tipik olarak inhale edilen basil, akciğerde **üst lobun alt bölümü ya da alt lobun üst bölümünde** distal hava yollarına yerleşir.

Sekonder tüberküloz (reaktivasyon tüberkülozu), önceden sensitize olmuş kişilerde klasik olarak **bir veya her iki üst lobu tutar.** Bronkojenik yayılım nedeniyle **kavitasyon** sıktır, ancak daha önceden tüberkülozla karşılaşan HIV'li şahıslarda reaktivasyon durumunda apikal lezyon ve kavitasyon nadirdir, sadece mediastinal LAP bulunur.

"Tüberkülin reaksiyonu" başlıklı şekile bakınız.

- Akciğer tüberkülozu ise üst lob alt pol veya alt lob üst polde plevraya yakın olarak yerleşir. Buna **Ghon foküsü** denir.
- Bu lezyon ve birlikte tutulan lenf noduna **Ghon kompleksi** denir.

2. Miliyer pulmoner tüberküloz aşağıdaki yollardan hangisi ile yayılır? (Nisan 2002)

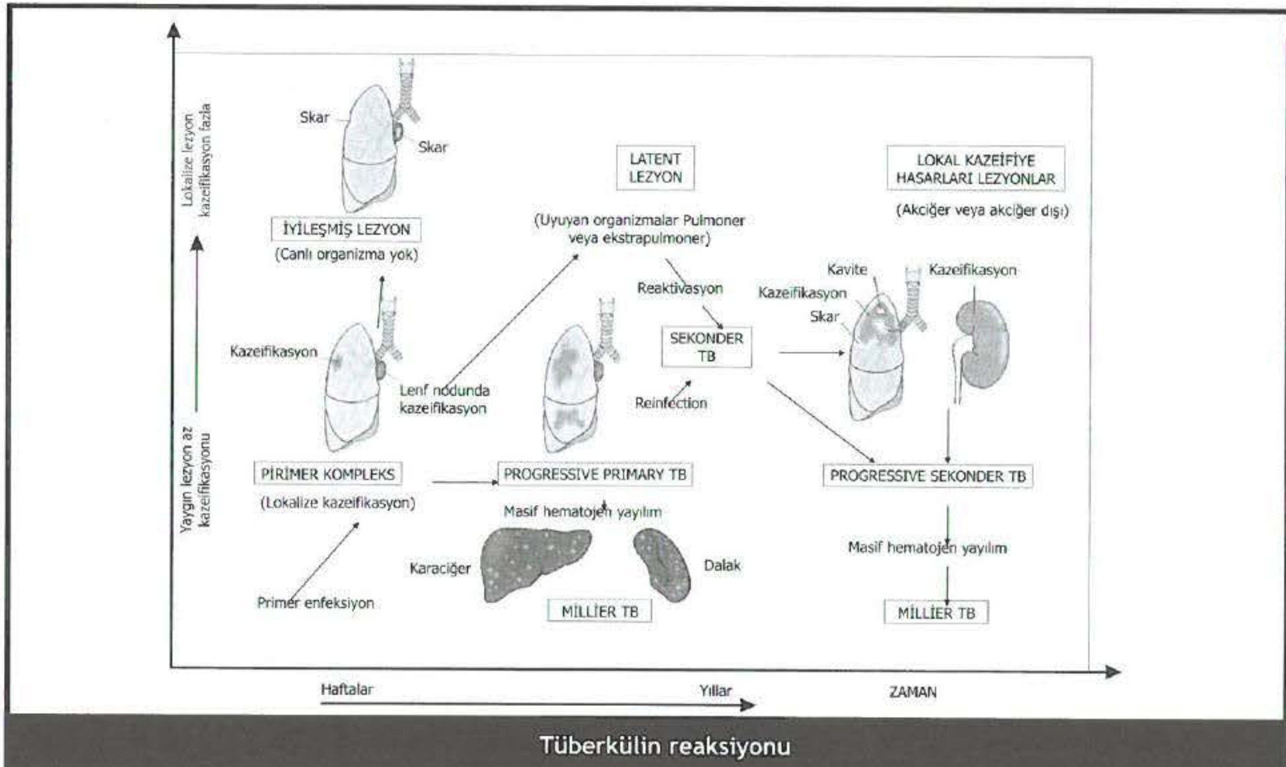
A) Bronkoalveolar yolla
B) Pulmoner arter yoluyla
C) Pulmoner ven yoluyla
D) Perinöral basil yayılımıyla
E) Endobronşial yayılımla

Doğru cevap: B

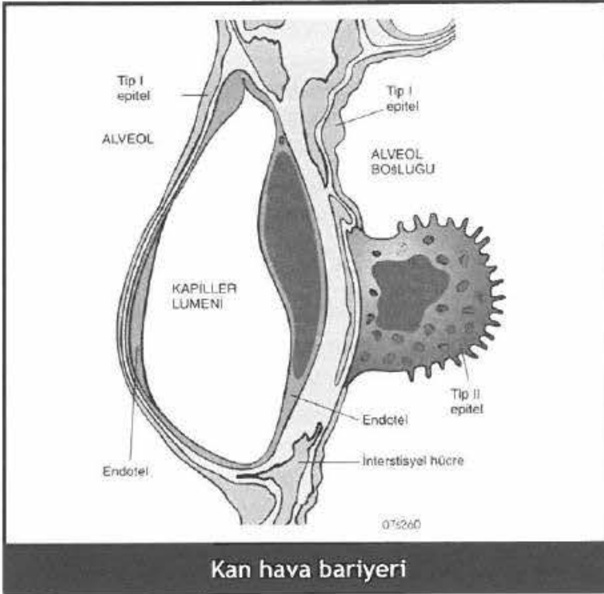
Tüberküloz komplikasyonlarının hangi yollarla yayılım nedeniyle meydana geldiğini bilmek zorundayız.

1) **Progresif pulmoner tüberküloz:** Primer **apikal lezyon** büyür. Bronş duvarının aşınması sonucu kazeöz materyal boşalır. Enfeksiyon direkt olarak hava yolları, lenfatikler veya kan yolu ile akciğerin tamamına veya diğer vücut bölgelerine yayılabilir. Progresif pulmoner tüberkülozda plevra tutulumu olur. Seröz efüzyonlar, tüberküloz ampiyem, obliteratif fibröz plörit gelişebilir.
2) **Miliyer pulmoner hastalık;** mikroorganizmalar lenfatiklere drene olur. Sağ kalbe dökülen kana dökülür. **Pulmoner arterlerle akciğere atılmasıyla meydana gelir.** Lezyonlar çok sayıda ve akciğerin her yerine dağılmıştır.
3) Enfektif materyal lenfatik yollarla yayılırken veya ekspektorasyonla atılırken, endobronşial, endotrakeal ve laringeal tüberküloz meydana gelebilir.
4) **Sistemik miliyer tüberküloz:** Enfeksiyon pulmoner venöz yol ile kalbe gelir. Sistemik dolaşıma gider. Özellikle karaciğer, kemik iliği, dalak, adrenaller, meninksler, böbrekler, fallop tüpleri ve epididimiste belirgindir.

Miliyer pulmoner hastalık soruluyorsa pulmoner arter, sistemik miliyer yayılım soruluyorsa pulmoner ven cevaptır.



Tüberkülin reaksiyonu



Kan hava bariyeri

3. **Aşağıdakilerden hangisi bakteriyal lobar pnömoni gelişiminin mikroskopik evrelerinden biri değildir?** (Nisan 2010)

A) Konjesyon B) Gri hepatizasyon
C) Kırmızı hepatizasyon D) Organizasyon
E) Rezolüsyon

Doğru cevap: D

Eski TUS sorularından birinin birebir sorulmuş şekli...

Lobar pnömonin klasik evreleri **konjesyon, kırmızı hepatizasyon, gri hepatizasyon ve rezolüsyondur Organizasyon,** daha çok komplikasyon "Bronşiolitis Obliterans Organizing Pneumoninin" gelişiminde izlenir.

4. **Pnömosistis carinii enfeksiyonu en sık aşağıdakilerden hangisine eşlik eder?** (Nisan 97)

A) Romatizmal ateş B) SLE
C) PAN D) AIDS
E) Kseroderma pigmentozum

Doğru cevap: D

Fırsatçı enfeksiyon için mutlaka immün supresyon gerekir.

Pnömosistis carini, fırsatçı enfeksiyon olduğu için en sık **AIDS'le** birlikte görülür. İnterstisyel pnömoni ve dissemine enfeksiyon yapar. Plazma hücreli pnömoni yapar.

5. **Mikoplazma pnömonisinde aşağıdakilerden hangisi görülür?** (Eylül 2000)

A) Lober pnömoni B) Pürülan bronkopnömoni
C) İnterstisiyel pnömoni D) Akciğer apsesi
E) Akut bronşit

Doğru cevap: C

İnterstisyel pnömoninin en tipik etkeninin mikoplazma olduğunu bilmemiz lazım.

Mikoplazmalar, bakteri hücre duvarı olmayan mikroorganizmalardır. M. pnömoni, primer atipik pnömoni **(Eaton ajanı)** yapar. **İnterstisyel tipte pnömoni** görülür. En sık okul çağı çocuklarda pnömoni oluşturur.

Tedavisinde eritromisin ve tetrasiklin kullanılır.

Ekstrapulmoner belirtileri nörolojik sistem bulguları, karaciğer fonksiyon bozuklukları, kulakta büllöz mirinjit, servikal lenfadenopati, konjonktivittir.

Pulmoner Enfeksiyonlar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Hangi gen mutasyonu sonucunda makrofajlar içindeki TBC basili öldürülemez...** NRAMP-1
2. **Akciğer abselerinin en sık nedeni...** gastrik aspirasyon
3. **Akciğer abseleri en sık nereye yerleşir...** sağ akciğer üst lob posterior segment

AKCİĞER TÜMÖRLERİ

1. **Akciğer kanserinin sitopatolojik incelenmesinde en doğru sonuç hangi yöntem ile alınır?** (Eylül 2000)

A) Bronş yıkama
B) 24 saat balgam örneği sitolojisi
C) Lezyondan transtorasik aspirasyon
D) Lezyona yakın plevral sıvıdan örnekleme
E) Fırçalama ile bronşlardan örnek

Doğru cevap: C

Kanserlerde kesin tanı daima histopatolojik inceleme ile konur. Şıklarda buna en uygun yöntem doğrudan lezyondan yapılan transtorasik aspirasyondur.

Transtorasik iğne aspirasyonu, seçilmiş hastalarda tanısal veriler oldukça iyidir. Malign hastalarda % 90, benign hastalarda % 85 oranındadır.

Kontrendikasyonları, koopere olamayan ve ajite hastalarda, kardiyovasküler instabilite, büllöz akciğer hastalığı, kontralateral pnömonektomi, kist hidatik, pıhtılaşma defektleridir.

Sitolojik ve bakteriyolojik çalışmalar için 2-3 örnek toplanır. İşlem bittikten sonra fluoroskopi ve göğüs radyografileri, pnömotoraks ve hemorajiyi ekarte etmek için kullanılır.

2. **On beş yıldır sigara içen erkek hastada sağ gözde pitozis, yüzün sağ yarısında terleme azlığı ve sağ kolda uyuşukluk şikayeti ile geliyorsa hastada lezyon neredVedir?** (Eylül 98)

A) Sol akciğer bazal B) Sağ akciğer bazal
C) Sağ akciğer apeksi D) Mediasten
E) Sol akciğer apeksi

Doğru cevap: C

Soru doğrudan akciğer kanseri sorusu olmamakla beraber servikal torasik sempatik sinirleri invaze edebilen herhangi bir apikal yerleşimli malignite soruda verilen bulgulara yol açabilir.

Tabloda (pitozis, miyozis, tek taraflı, anhidrozis, enoftalmus) **Horner sendromu** tarif edilmektedir. Bu tablo servikal torasik sempatik sinirlerin invazyonu sonucu gelişir. Brakial pleksusa komşu kostalar ile vertebraların infiltrasyonu ile giden **apikal akciğer (pancoast) tümörleri** bu sendroma yol açabilir.

3. **Sigara içen bir hastada, akciğer hilusunda yerleşmiş kaviteli kitlenin mikroskopik incelemesinde çok sayıda keratin oluşturan epitelyal hücreler ve glob korneler bulunuyorsa, aşağıdakilerden hangisi <u>öncelikle</u> düşünülmelidir?** (Nisan 2002)

A) Adenokarsinom B) Büyük hücreli karsinom
C) Karsinoid tümör D) Skuamöz hücreli tarsinom
E) Küçük hücreli karsinom

Doğru cevap: D

Soru uzun ve zor gibi görünse de hücrlerin keratin üretmeleri ile doğrudan tanıya gitmemiz mümkün. Ayrıca tüm TUS konularının sınavdaki ağırlığı düşünüldüğünde akciğer kanserleri rahatlıkla ilk 5'e girecek konudur.

Yassı epitel (skuamöz) hücreli karsinom:

- **Erkeklerde** daha sık görülür, büyük bronşların **santrallerinden** çıkmaya meyillidir, lokal hiler lenf nodlarına kolay yayılır fakat toraks dışına diğer akciğer tümörlerine göre daha geç yayılır. Büyük tümörlerin ortası **nekroz** ve **kavitasyon**a uğrar. **Sigara ile yakından ilişkilidir.**
- **Skuamöz metaplazi ve skuamöz displazi dönemlerinden sonra gelişir.**
- Bronş epitelinde yıllar önce başlayan metaplazi veya displaziyi izleyen **in-situ karsinom**dan birkaç yıl sonra ortaya çıkar. Bu dönemde klinik ve radyolojik bulgu yok iken balgamda, bronş yıkama ve fırçalama ile alınan materyalde atipik hücre görülebilir.
- **Hiperkalsemiye** en sık yol açan akciğer kanseridir. Tümör hücreleri **glob korne yapıları** oluşturur.
- **p53 mutasyonu en sık bu akciğer kanserinde görülür.**
- RB, FGFR1, CDKN2A (9p del), 3p del görülebilir.

Adenokarsinom:

- Akciğerin **en sık görülen kanseridir.** Özellikle kadınlarda ve sigara içmeyenlerde görülür. Periferik yerleşimlidir.
- **TTF-1 ve Napsin A** pozitiftir.
- **Skar dokusundan kaynaklanabilir.**
- Skuamöz hücreli karsinomlardan **daha yavaş büyürler ama daha erken uzak metastaz yaparlar.**
- **Lepidik patern içeren ve < 3 cm boyutunda ve < 5 mm invazyon** yapanlar mikroinvazif adenokarsinom olarak kabul edilir. Bazal membranının sağlam olduğu döneme **adenokarsinoma in situ** denir.
- **Müsin salgılar ve buna bağlı tromboflebit, DİC gibi hematolojik sendromlar** görülebilir.
- **RAS** ve **erb-B1** mutasyonu en sık bu akciğer kanserinde görülür.
- Adenokarsinom patolojisi **mezotelyoma** ile karışır.
- Tirozin kinaz reseptörleri (EGFR, ALK, ROS, MET, RET), KRAS mutasyonları görülebilir.
- Sigara içmeyenlerde KRAS negatif ise **EGFR (erb-B1) pozitiftir.**

Küçük Hücreli Karsinom:

- **Santral** yerleşimlidir. **Erkeklerde** daha sık görülür.
- **Sigara** ile ilişkisi en **çok kanıtlanmış tümördür.**
- Tümörü oluşturan epitelyal hücreler genellikle **küçük, çok dar sitoplazmalı, nükleolleri belirsiz, anaplastik, yuvarlak veya oval** görünümdedirler.
- Büyük **santral** veya periferik kitlelerdir ve hızla akciğer parankimine ve hiler-mediastinal lenf nodlarına atlar. Preinvaziv fazı yoktur.
- Akciğerdeki nöroendokrin argentaffin **(Kulchitsky)** hücrelerden kaynaklanırlar. Nöroendokrin hücre kökenli oldukları için **kromogranin, sinaptofizin, NSE ve CD 57 (+) tir.**
- **En kötü prognozlu akciğer kanseridir**, saptandığı zaman metastaz yapmış olduğu kabul edilir ve ilk tedavi kemoterapidir.
- p53 (%50-80), RB1 (%80-100) mutasyonu vardır. BCL-2 %90 artmıştır. BAX azalmıştır.
- L-myc, N-myc, 3p del görülebilir.

Büyük hücreli Karsinom:

- Sitolojik bir farklılaşma göstermeyen (**undifferansiye**) olasılıkla skuamöz veya adenokarsinomdan köken almış agresif tümörlerdir.
- Hücreler büyük ve **anaplaziktir; kannibalizm gösterirler**. Dev hücreli, iğsi ve berrak hücreli formları da vardır.

Karsinoid Tümör:

- **40 yaş** civarında izlenirler ve tüm akciğer tümörlerinin %1-5'ini oluştururlar. E/K oranı 1'dir.
- Bronş mukozasındaki **Kulchitsky hücrelerinden** kaynaklanır.
- Karsinoid tümörler **iyi diferansiye** bir malignitedir. Nöroendokrin tümörler grubunun **en iyi prognozlu** üyesidir. Sıklıkla rezektabl ve küratiftirler.
- Sigara kullanımı ile ilişkisi bilinmez
- Tipik-atipik olabilir. Atipik olanlar 10'luk büyütmede **2-10 arası mitoz ve nekroz** içerirken, tipik olanlar daha az mitoz içerir ve nekroz görülmez. Atipik olanlar p53 mutasyonu, bax, bcl-2 anomalileri içerirler.
- Makroskobide lümene parmak gibi **polipoid** büyüyen kitle saptanır. Çoğu ana bronşlardan ortaya çıkarken periferik olanlar peribronşiyal dokuya çıkarlar ve yaka düğme lezyonunu oluştururlar.
- İmmünhistokimyasal olarak **serotonin, NSE, kromogranin, sinaptofizin** pozitiftir.

- Asemptomatik olgular sıklıkla rastlantısal yakalanır.
- **Karsinoid sendrom** gelişimine neden olabilir.

- **Akciğerin en sık görülen benign lezyonu hamartomlardır (yüksek oranda normal kıkırdak düşük oranda yağ, fibröz ve epitel doku içerir.) PAAC grafide popcorn kalsifikasyonlar şeklinde görülürler.**
- **Nöroendokrin tümörler:**
  - Karsinoid tümör
  - Küçük hücreli kanser
  - Büyük hücreli kanser

BAZI PARANEOPLASTİK SENDROMLAR

- **Hiperkalsemi:** (Genel olarak hiperkalseminin en sık nedeni metastazdır. **Epidermoid kanser hiperkalsemiye neden olan en sık akciğer kanseridir)**
- **Jinekomasti:** Büyük hücreli akciğer kanseri
- **Eaton Lambert Sendromu:** Küçük hücreli akciğer kanseri
- **Çomak parmak ve osteoartropati:** En sık adenokanser
- **Beyne en fazla metastaz:** Akciğer adenokanseri

4. **Kemik metastazı olmadan gelişen hiperkalsemi aşağıdaki akciğer tümörlerinin hangisinde en sık görülür?** (Eylül 2007)

A) Skuamöz hücreli karsinom
B) Küçük hücreli karsinom
C) Büyük hücreli karsinom
D) Karsinoid tümör
E) Pulmoner blastom

Doğru cevap: A

3. sorunun açıklamasına bakınız.

Hiperkalsemi **en sık** görülen paraneoplastik bulgudur. Kemik metastazı olmaksızın bazı kanserlerin parathormon benzeri peptitler ve prostoglandin benzeri ürünler salgılayarak kan kalsiyumunu artırmaları sık rastlanan bir bulgudur.

Skuamöz hücreli karsinom **en sık hiperkalsemi** yapan akciğer kanseridir.

Pulmoner blastom: Embriyonel akciğer dokusuna benzeyen malign bir tümördür. Embriyonel görünümüne rağmen adultlarda ortaya çıkar. Glanduler ve embriyonel mezoderme benzer iğsi hücreler içerir. Genelde sigara içen hastalarda görülür.

5. **Akciğerin en sık görülen kanser türü aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 87)

A) Epidermoid karsinom
B) Adenokarsinom
C) Küçük hücreli karsinom
D) Karsinoid tümör
E) Büyük hücreli kanser

Doğru cevap: B

Kanserlerin epidemiyolojik özellikleri sık sorulur.

Akciğerin en sık görülen tümörü adenokarsinomdur (% 25-40), epidermoid karsinom % 25-40 sıklıkla görülür. Küçük hücreli karsinom % 20, büyük hücreli karsinom % 10-15 oranındadır.

- Adenokarsinom, büyük hücreli karsinom **periferal;** skuamöz hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinom **santral** yerleşimlidir.

6. **Elli sekiz yaşında, sigara içmeyen bir kadında sağ akciğer orta lob periferinde saptanan bir tümör en büyük olasılıkla aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2001)

A) Küçük hücreli karsinom
B) Karsinoid tümör
C) Adenokarsinom
D) Büyük hücreli karsinom
E) Yassı hücreli karsinom

Doğru cevap: C

Adenokarsinom:

- Akciğerin en sık görülen kanseridir. Özellikle **kadınlarda ve sigara içmeyenlerde görülür. Periferik yerleşimlidir.**
- **TTF-1 ve Napsin A** pozitiftir.
- **Skar dokusundan kaynaklanabilir.**
- Skuamöz hücreli karsinomlardan **daha yavaş büyürler ama daha erken uzak metastaz yaparlar.**
- **Lepidik patern içeren ve < 3 cm boyutunda ve < 5 mm invazyon** yapanlar mikroinvazif adenokarsinom olarak kabul edilir. Bazal membranının sağlam olduğu döneme **adenokarsinoma in situ** denir.
- **Müsin salgılar ve buna bağlı tromboflebit, DİC gibi hematolojik sendromlar görülebilir.**
- **RAS ve erb-B1** mutasyonu en sık bu akciğer kanserinde görülür.
- Adenokarsinom patolojisi **mezotelyoma** ile karışır.
- Tirozin kinaz reseptörleri (EGFR, ALK, ROS, MET, RET), KRAS mutasyonları görülebilir.
- Sigara içmeyenlerde KRAS negatif ise **EGFR (erb-B1) pozitiftir.**

3. sorunun açıklamasına bakınız.

7. Sigara kullanımı öyküsü bulunmayan 35 yaşındaki kadın hastanın sağ akciğerindeki malign tümörde EGFR mutasyonu saptanıyor.

Bu tümörün en olası histolojik tipi aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2015 Orijinal)

A) Karsinosarkom
B) Adenokarsinom
C) Skuamöz hücreli karsinom
D) Büyük hücreli karsinom
E) Küçük hücreli karsinom

Doğru cevap: B

EGFR mutasyonu içeren akciğer kanserini sorgulayan bir soru.

Adenokanser: Sigara içmeyen genç kadında görülen ve EGFR mutasyonu saptanabilen akciğer kanseridir. Tümör hücreleri müsin üretir.

Karsinosarkom, hem malign epitelyal hem malign mezenşimal komponent içeren tümördür.

Adenokanser: Sigara içmeyen genç kadında görülen ve EGFR mutasyonu saptanabilen akciğer kanseridir. Tümör hücreleri müzin üretir.

Büyük hücreli akciğer kanseri: Nöroendokrin kökenli olan, undiferansiye akciğer kanseridir.

Küçük hücreli akciğer kanseri: Nöroendokrin kökenli, en kötü prognozlu ve sigara ile en ilişkili akciğer kanseridir. Paraneoplastik bulgular sık görülür. Tümör hücreleri ACTH, ADH üretirler.

Skuamöz hücreli akciğer kanseri: Sigara ile ilişkili, santral yerleşimli,iyi diferansiye tiplerinde keratin incilerinin görüldüğü akciğer kanseridir. Yoğun keratin üretimi, glob corne yapıları izlenir. Tümörde PTH salgısı ve hiperkalsemi görülür.

Mezoteyoma: Mezotel hücrelerinin malign tümörüdür. Asbest maruziyeti en önemli etkendir. Özellikle plevral kavite yoluyla yayılmayı seven malign bir tümördür.

Karsinoid tümör: Kulchistky hücrelerinden köken alan iyi diferansiye, malign bir nöroendokrin tümördür. Tümör hücreleri uniformdur. Tümör serotonin üretmeyi sever.

Moleküler genetik:

Skuamöz hücreli karsinom:

- TP53 (17p del), RB, FGFR1, CDKN2A (9p del), 3 p del

Küçük hücreli karsinom:

- TP53, RB ve L-myc, N-myce, 3p del

Adenokarsinom:

- Tirozin kinaz içeren reseptörler (EGFR, ALK, ROS, MET, RET,) yanı sıra KRAS, sigara içmeyenlerde KRAS negatif iken EGFR pozitiftir.
- Küçük hücreli akciğer kanserleri dışındaki kanserlerde ön planda cerrahi tedavi uygulanır.
- Küçük hücreli akciğer kanserinde ise kemoterapiden fayda görürler.

8. **Aşağıdaki akciğer karsinomlarının hangisinin prognozu en iyidir?** (Nisan 2003)

A) Skuamöz hücreli karsinom
B) Karsinoid tümör
C) Adenokarsinom
D) Küçük hücreli karsinom
E) Büyük hücreli karsinom

Doğru cevap: B

Verilen şıklar içinde en iyi prognozlusu **karsinoid tümördür.**

3. sorunun açıklamasına bakınız.

9. **Aşağıdaki akciğer kanseri tiplerinden hangisinin sigara içimi ile birliktelik riski en yüksektir?** (Eylül 97)

A) Küçük hücreli akciğer kanseri
B) Büyük hücreli anaplastik kanser
C) Adenokanser
D) Karsinoid tümör
E) Skuamöz hücreli kanser

Doğru cevap: A

3. sorunun açıklamasına bakınız.

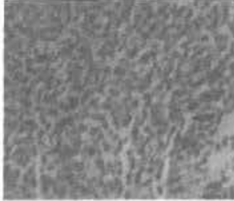
Benzopiren, sigara dumanındaki ana kanserojen maddedir. Akciğer kanseri ile sigara içimi arasında doza bağımlı bir ilişki vardır. 20 yıl boyunca günde 2 paket sigara içen kişide risk 60-70 kat artmıştır

Sigara ile **skuamöz hücreli** ve **küçük hücreli** kanserler arasında direkt ilişki varken, **adenokarsinomlar, kronik inflamatuvar değişikliklere sekonder** gelişebilirler.

Küçük Hücreli Karsinom:

- **Santral** yerleşimlidir. **Erkeklerde** daha sık görülür.
- **Sigara** ile ilişkisi en **çok kanıtlanmış tümördür.**
- Tümörü oluşturan epitelyal hücreler genellikle **küçük, çok dar sitoplazmalı, nükleolleri belirsiz, anaplastik, yuvarlak veya oval** görünümdedirler.
- Büyük **santral** veya periferik kitlelerdir ve hızla akciğer parankimine ve hiler-mediastinal lenf nodlarına atlar. Preinvaziv fazı yoktur.
- En sık paraneoplastik sendroma yol açan akciğer kanseridir (ACTH ve ADH)
- Akciğerdeki nöroendokrin argentaffin (**Kulchitsky**) hücrelerden kaynaklanırlar. Nöroendokrin hücre kökenli oldukları için **kromogranin, sinaptofizin, NSE ve CD 57 (+) tir.**
- **En kötü prognozlu akciğer kanseridir,** saptandığı zaman metastaz yapmış olduğu kabul edilir ve ilk tedavi kemoterapidir.
- p53 (%50-80), RB1 (%80-100) mutasyonu vardır. BCL-2 %90 artmıştır. BAX azalmıştır.
- L-myc, N-myc, 3p del görülebilir.

10. Altmış bir yaşındaki erkek hasta 6 aydır süren göğüs ağrısı ve öksürük şikayetleriyle başvuruyor. Öyküsünden 40 yıldır günde 1 paket sigara içtiği öğreniliyor. Toraks tomografisinde akciğer hilusunda 3 cm çaplı kitle ve mediastinal lenfadenopati saptanıyor. Akciğer biyopsisi yapılıyor. Tümör hücrelerinde kromogranin ve sinaptofizin ile pozitif immün boyanma tespit ediliyor.



Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2014 Orijinal)

A) Adenoskuamöz karsinom
B) Adenoid kistik karsinom
C) Adenokarsinom
D) Küçük hücreli karsinom
E) Skuamöz hücreli karsinom

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki malign akciğer tümörlerinden hangisi, nöroendokrin hücrelerden köken alan yüksek grade'li bir tümördür?** (Eylül 2014 BENZERİ)
>
> A) Adenoskuamöz karsinom
> B) Adenoid kistik karsinom
> C) Adenokarsinom
> D) Küçük hücreli karsinom
> E) Skuamöz hücreli karsinom
>
> *Doğru cevap: D*

Klinik, immünohistokimya ve preparatı birlikte yorumlamamızı isteyen bir soru.

- **Küçük hücreli akciğer kanseri:** Sigara içen erkek hastada görülen santral yerleşimli tümördür. Aynı zamanda bu tümör nöroendokrin bir akciğer kanseridir. Nöroendokrin tümörler immünohistokimyasal olarak **NSE (nöronal), endokrin (kromogranin ve sinaptofizin) boyanırlar.** Ayrıca preparatta küçük, atipik hücreler görülmektedir. ACTH, ADH gibi hormonlar algılayarak sıklıkla paraneoplastik sendromlara neden olur.
- **Adenoskuamöz kanser:** Adenokanser ve skuamöz kanser birlikteliğidir. Nadir görülür.
- **Adenoid kistik kanser:** Tükrük bezi diferansiyasyonu gösteren nadir akciğer tümörlerindendir. Submukozal glandlardan köken alırlar.
- **Adenokanser:** Sigara içmeyen, genç kadında görülen akciğer kanseridir. Diğer önemli özellikleri skar ile ilişkili olması, RAS mutasyonu görülmesi ve atipik adenomatöz hiperplaziden gelişmesidir. Salgıladığı müsin nedeniyle hematolojik paraneoplastik bulgulara yol açar.
- **Skuamöz hücreli kanser:** Sigara içen erkek hastada görülen santral yerleşimli bir tümördür. İyi diferansiye olanlarda keratin incileri izlenir. Paraneoplastik olarak hiperkalsemi yapması, kavitasyon göstermesi, P 53 mutasyonu ve skuamöz metaplaziden gelişmesi diğer önemli özellikleridir.
- **Karsinoid tümör:** Nöroendokrin kaynaklı, low grade, iyi diferansiye bir tümördür. immünohistokimyasal olarak NSE (nöronal), endokrin (kromogranin ve sinaptofizin) boyanır. Serotonin salgılayarak karsinoid sendroma yol açabilir.
- **Büyük hücreli karsinom:** Undiferansiye, naplastik tümör hücrelerinden oluşur. Nadiren FSH-LH salgılayabilirler

11. **Aşağıdakilerden hangisi, nöroendokrin hücre kökenine sahip ve yüksek dereceli bir tümördür?** (Eylül 2008)

A) Adenokarsinom
B) Bronşiyal karsinoid
C) Küçük hücreli karsinom
D) Mikroinvazif adenokarsinom
E) Skuamöz hücreli karsinom

Doğru cevap: C

9. sorunun açıklamasına bakınız.

Akciğerin nöroendokrin kökenli tümörleri **karsinoid tümör, küçük hücreli akciğer kanseri ve büyük hücreli nöroendokrin** kanseridir. **Karsinoid tümör** düşük grade'li olup diğer iki malignite yüksek grade'li yani kötü prognozludur. Şıklarda büyük hücreli nöroendokrin kanser olmadığına göre cevap küçük hücreli akciğer kanseridir.

Akciğer adenokanserinde TTF-1 ve Napsin A pozitifiği vardır

Mezotelyoma'lar kalretinin, vimentin, HMBE, CK5/6 (+)'tirler.

12. **Nöromiyopati yapan akciğer kanseri aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 91)

A) Epidermoid karsinom
B) Bronkoalveoler karsinom
C) Büyük hücreli karsinom
D) Adenokarsinom
E) Küçük hücreli akciğer karsinomu

Doğru cevap: E

Paraneoplastik sendrom- kanser ilişkisini irdeleyen bir soru tipi.

Lambert-Eaton Miyastenik Sendromu, küçük hücreli akciğer karsinomu tarafından oluşturulur. Sendromda **presinaptik kalsiyum** kanalarına karşı antikor gelişmiştir.

Bu tümör ayrıca **Cushing sendromu** ve **uygunsuz ADH salınımı sendromu** oluşturur.

Hiperkalsemi, skuamöz hücreli karsinomda sıktır.

13. Akciğer tümörlerinden hangisi en sık ACTH ve ADH salgılar? (Nisan 92)

A) Skuamöz cell karsinom
B) Adenokarsinom
C) Büyük hücreli karsinom
D) Küçük hücreli karsinom
E) Pulmoner blastom

Doğru cevap: D

Paraneoplastik sendromlar, özellikle de küçük hücreli akciğer karsinomunun yaptıkları, çok iyi bilinmelidir.

Küçük hücreli akciğer karsinomu, ACTH benzeri madde, ADH ve parathormon benzeri maddeler salar. **Cushing sendromu** oluşturur.

Hiperkalsemiyi daha çok **skuamöz hücreli akciğer karsinomu;**

Hipoglisemiyi **fibrosarkom** ve **hepatosellüler karsinom;**

Polisitemiyi (eritropoetin salgılayarak) **renal karsinom, serebellar hemanjioblastom** ve **hepatoselüler karsinom** oluşturur. Bronkojenik karsinom miyastenia ve dermatomiyozite neden olabilir. Migratuar tromboflebite bronş ve iç organ adenokarsinomu yol açar.

Akciğer kanserinin paraneoplastik tabloları

Tümör tipi	Paraneoplastik sendrom
Skuamöz hücreli karsinom	• Parathormon, Paratiroid hormon ile ilişkili peptit, prostaglandin E ve bazı sitokinlerin yapımına bağlı hiperkalsemi,
Adenokarsinom	• Migratuvar tromboflebit (Trousseau fenomeni), nonbakteriyel endokardit, DİK
Büyük hücreli karsinom	• FSH-LH üretimi
Küçük hücreli karsinom	• ACTH üretimi sonucunda Cushing sendromu • Uygunsuz Antidiüretik hormonun (ADH) salınım sendromu • Kalsitonin üretimi sonucu hipokalsemi • Gonadotropin üretimi sonucu jinekomasti • Serotonin üretimi sonucu karsinoid sendrom gelişimi • Eaton- Lambert miyasteni-benzeri sendrom • Periferal nöropati: genellikle saf sensoryaldir
Tüm tiplerde izlenen	• Akantozis nigritans • Lökomoid reaksiyon gibi hematolojik anormallikler • Hipertrofik osteoartropati • Dermatomiyozit ve polimiyozit

14. Üzerindeki mukozayı ülsere etmeden bronş içine doğru polipoid şekilde büyüyen tümörün histolojik incelemesinde, uniform, mitoz ve atipi göstermeyen yuvarlak hücrelerden oluşan kordonlar görülüyor. Kromogranin ve nöron spesifik enolaz ile pozitif boyanan bu tümör aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2000)

A) Yassı hücreli karsinom
B) Adenokarsinom
C) Hamartom
D) Karsinoid tümör
E) Küçük hücreli karsinom

Doğru cevap: D

Sorudaki immünohistokimyasal özellikler küçük hücreli karsinomda da görülür. Ayırıcı tanıda önemli ipucu "uniform".

Tarif edilen lezyon karsinoid tümörün tipik özelliği olan uniform, yaka düğme lezyonudur.

Akciğerin karsinoidleri, diğer tüm karsinoidler gibi biyolojik olarak **malign** tümörlerdir ancak karsinoid tümörler genellikle **iyi prognozludur** ve yavaş seyirli tümörlerdir. Akciğerde nöroendokrin hücrelerden karsinoid dışı çıkan tümörler **küçük hücreli karsinomlardır** ve çok agresif tümörlerdir. Atipik karsinoid tanımı bu iki grup arasında bulunan karsinoid tümöre göre daha agresif seyreden ancak küçük hücreli karsinoma göre çok daha seyirli tümörleri tanımlar.

Atipik karsinoid tanımı için karsinoidden farklı olarak mitoz, hücresel atipi ve nekroz içermesi beklenir. Bu üç veri içinde atipik karsinoid tanımı için en geçerli veri mitozdur.

15. Akciğerde tipik-atipik karsinoid tümörlerin ayrımında en önemli kriter aşağıdakilerden hangisidir? (Aralık 2010)

A) Mitoz artışı
B) Rozet yapılarının varlığı
C) Vasküler invazyon
D) Hücresel pleomorfizm
E) Trabeküler yapı kaybı

Doğru cevap: A

Sorunun amacı akciğerdeki karsinoidleri tipik ve atipik olarak ikiye ayırmada kullanılan temel kriterin sorgulanmasıdır.

14. sorunun açıklamasına bakınız.

Rozet yapıları, tüm nöroendokrin tümörlerde izlenir (özellikle Homer Wright rozetleri). Rozetlerin varlığı tipik-atipik karsinoid ayrımında kullanılmaz.

Vasküler invazyon, tipik ve atipik karsinoidlerin ayrımında kullanılmaz çünkü karsinoid tümörlerde % 30'a varan oranda lenfatik invazyon saptanır, atipik karsinoidlerde bu oran daha yüksek olsa da bu iki tümörün ayrımında bu veri kullanılmaz.

Hücresel pleomorfizm, karsinoid tümrlerde saptanabilir; bu şık hücresel atipi ile aynı kabul edilir ise bu veri ayrımda kullanılır; ancak mitoza göre daha geri planda kullanılan bir kriterdir.

Trabeküler yapı kaybı, atipik karsinoidi düşündürebilir ancak ayrımda kullanılan üç temel kriterden biri değildir ve geri planda anlam taşır.

Akciğer Tümörleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Akciğer kanseri etiyolojisinde yer alan toksik ajanlar...** radon, nikel, krom, berilyum
2. **Skuamöz hücreli kanser gelişmesine neden olan genler...**TP53 (17p del), RB, FGFR1, CDKN2A (9p del), 3 p del
3. **Küçük hücreli akciğer kanser gelişmesine neden olan genler...** TP53, RB ve L-myc, N-myc, 3p del
4. **Akciğer adenkanser gelişmesine neden olan genler...** EGFR, ALK, ROS, MET, RET
5. **Sigara içmeyen kadın hasta adenokanser gelişmesinde hangi gen mutasyonu düşünülür...** EGFR
6. **Sigara içen kadın hasta adenokanser gelişmesinde hangi gen mutasyonu düşünülür...** RAS
7. **Akciğer kanseri için prekürsör histolojiler nelerdir...** Skuamöz displazi, atipik adenomatöz hiperplazi, adenokarsinoma in situ, diffüz idiopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi
8. **Skuamöz displaziden hangi akciğer kanseri ortaya çıkar...** Skuamöz hücreli kanser
9. **Akciğer kanseri için lepidik büyüme paterni ile karakterize prekürsör histoloji...** adenokarsinoma in situ
10. **Diffüz idiopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi hangi akciğer kanseri için predispozandır...** Küçük hücreli akciğer kanseri, büyük hücreli akciğer kanseri, karsinoid tümör
11. **Skuamöz hücreli kanserde iyi diferansiyasyon kriteri...**Keratin incisi (glob korn)
12. **İnterselüler köprüleşmeler hangi akciğer kanserinde...** skuamöz hücreli kanser
13. **P63, P40, CK 5-6 boyanan akciğer kanseri...** Skuamöz hücreli kanser
14. **TTF-1, Napsin A ve CK 7 boyanan akciğer kanseri...** adenokarsinom
15. **Akciğer adenokanseri subtipleri nelerdir... lepidik (iyi diferansiye)/** asiner, papiller (orta difeansiye)/ solid, mikropapiller (kötü difeansiye)
16. **Lepidik patern içeren, <3cm boyutunda ve <5mm invazyon olan akciğer adenokarsinom tipi...** mikroinvaziv adenokarsinom
17. **Azzopardi etkisi nedir, nerede görülür...** Küçük hücreli kanserde görülür. Nekrotik tümör hücrelerinin DNA'sının damar duvarında birikmesi ve bazofilik boyanmasıdr.
18. **Akciğerin nöroendokrin tümörleri...** Karsinoid tümör, küçük hücreli kanser ve büyük hücreli kanserler
19. **Tipik ve atipik karsinoid tümör ayrımı nasıl yapılır...** <2 mitoz var ve nekroz yok ise tipik, 2-10 arası mitoz var ve nekroz var ise atipik
20. **Nöroendokrin kökenli olmayan büyük hücreli kanserin tanısı nasıl konulur...** diğer tipler ekarte edilerek
21. **Koin lezyon hangi akciğer tümöründe görülür...** Hamartom
22. **Akciğer hamartomlarında en sık bulunan doku...** Kıkırdak
23. **Çocukluk çağında görülen, kalsifikasyon gösteren ve ALK gen mutasyonu içeren akciğer tümörü nedir...** İnflamatuar miyofibroblastik tümör

PLEVRAL LEZYONLAR

1. **Aşağıdakilerden hangisinin varlığında şilotoraks görülmesi en olasıdır?** (Şubat 2018 Orijinal)

A) İntratorasik aortik anevrizma
B) Spontan idyopatik pnömotoraks
C) Hidropnömotoraks
D) İntratorasik kanser
E) Konjestif kalp yetmezliği

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Distal asiner amfizem
II. Mediastinal malignite
III. Aort anevrizması rüptürü
IV. Sağ kalp yetmezliği

Yukarıda verilen klinik durumlardan hangisi ya da hangileri hidrotoraks ile ilişkilidir? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) Yalnız I
B) I ve II
C) II ve III
D) Yalnız IV
E) III ve IV

Doğru cevap: D

Non-inflamatuvar plevral effüzyon tiplerini ilgilendiren bir soru örneği.

NON-İNFLAMATUVAR PLEVRAL EFFÜZYONLAR

- **Hidrotoraks:** Plevral kavitede noninflamatuvar seröz sıvı birikimidir. Sıvı berrak ve saman rengindedir. Altta yatan nedene bağlı olarak unilateral veya bilateral olabilir. Hidrotoraksın en sık nedeni **kalp yetmezliğidir. Ayrıca böbrek yetmezliği ve karaciğer sirozu** da neden olabilir.
- **Hemotoraks:** Plevral kavitede kan bulunmasıdır. Aortik anevrizma rüptürü, vasküler travma veya postoperatif durumlar ile ilişkili olabilir.
- **Şilotoraks:** Plevral kavitede lenfatik orijinli, süt kıvamında sıvı birikimidir. Sıklıkla **torasik duktus**

travması veya obstrüksiyonu nedeniyle ortaya çıkar. Tipik olarak majör lenfatik duktusları tıkayan malignitelerle birlikte görülür. Bu tip kanserler sıklıkla torasik kaviteden köken alır ve lokal lenfatik invazyonu yapar. Bazen daha uzak kanserler lenfatikler yoluyla metastaz yapar, sağ lenfatik veya torasik duktus içinde büyüyerek obstrüksiyona neden olur.

- **Pnömotoraks:** Plevral kavitede hava veya gaz bulunmasıdır, sıklıkla amfizem, astım ve tüberküloz ile ilişkilidir. Spontan veya travmatik olabilir. Daha çok genç hastalarda görülen **spontan idyopatik pnömotoraks** küçük, periferal, apikal subplevral bleblerin rüptürüne bağlı ortaya çıkar. İnspirasyonda hava girişine izin veren, fakat ekspirasyonda hava çıkışına izin vermeyen, basıncın progresif olarak arttığı durum tansiyon pnömotoraks olarak bilinir.
- **Distal asiner amfizemde** asinüslerin distal kısımları etkilenmiştir. Lobüllerin sınırlarında ve konnektif doku septaları boyunca fibrozis, skar ve atelektazi alanlarına komşu bölgelerde görülür. Ağırlıklı olarak akciğerin üst yarısını tutar. Genç bireylerde izlenen **spontan pnömotoraksın** sıklıkla nedenidir.

2. **İnsanda asbest lifleri ile ilişkili olan tümör aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 88)

A) Mezotelyoma
B) Timoma
C) Hepatoma
D) Glioblastom
E) Tiroid papiller karsinom

Doğru cevap: A

Asbest denildiğinde ilk akla gelen tümör mezotelyomadır.

Asbest; parankimal interstisyel fibrozis, bronkojenik karsinom, plevral kalınlaşma ve **mezotelyoma,** larenks ve kolon karsinomu vs. oluşturur.

Amfibol (Amosit, krosidolit (*mezotelyoma), tremolit, aktinolit, antofilit amfibol grubundandır).

Serpentine (lifler kıvrımlı ve esnek- daha az tehlikeli ve sanayide kullanılan). **Krizotil (sanayide kullanılan tip) serpentin grubundandır.**

Asbestozisin yaptığı diğer hastalıklar: Over kanseri, artmış otoimmün hastalık riski, artmış kardiyovasküler hastalık riski.

Asbestozda Ferriginous cisimcikler görülebilir.

3. **Aşağıdakilerden hangisi diffüz mezotelyomaya yol açar?** (Eylül 89)

A) Asbest
B) Silikoz
C) Aromatik hidrokarbon
D) Pnömokonyoz
E) Bissinozis

Doğru cevap: A

Asbest, yalıtım maddelerinde kullanılır.

- **Amfibol (Amosit, krosidolit (*mezotelyoma), tremolit, aktinolit, antofilit amfibol grubundandır)**
- **Serpentine** (lifler kıvrımlı ve esnek- daha az tehlikeli ve sanayide kullanılan). **Krizotil (sanayide kullanılan tip) serpentin grubundandır.**

Asbestozisin yaptığı diğer hastalıklar: Over kanseri, artmış otoimmün hastalık riski, artmış kardiyovasküler hastalık riski.

Amfibole ise daha az görülmesine rağmen kanser riskini 1000 kat artırır.

Ferriginöz cisimcikler görülür ve **en sık görülen bulgusu plevral kalsifikasyon**dur

Lokalize fibröz plaklar ya da nadiren plevranın diffüz fibrozisi, plevral efüzyon, bronkojenik karsinom, malign plevral ya da peritoneal mezotelyoma ve larenks karsinoma yol açabilir.

Tüberküloz, asbestozda artış göstermez.

Asbestozun neden olduğu hastalıklar;

- **Parankimal interstisyel fibrozis**
- **Bronkojenik karsinoma**
- **Plevral effüzyonlar**
- **Lokalize veya nadiren diffüz plevral fibrozis**
- **Mezoteliomalar**
- **Laringeal karsinomlar**

4. **Aşağıdakilerden hangisi plevral tümör riskini artırır?** (Eylül 98)

A) Silikozis **B)** Kömür pnömokonyozu
C) Asbest **D)** Beriliozis
E) Kaplan sendromu

Doğru cevap: C

3. sorunun açıklamasına bakınız.

Plevral Lezyonlar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Plevral soliter fibröz tümör nedir...** Benign mezotelyomadır. Asbestozisle ilişkisi yoktur. Eğer pleomorfizm, mitoz, nekroz, 10 cm nin üzerinde çap varsa malignleşmiş kabul edilir.
2. **Plevral soliter fibröz tümörün malign mezotelyomadan farkları...** CD34 (+), keratin (-) ve asbestozisle ilişkisi yoktur.
3. **Mezotelyoma etyolojisinde sigara yoktur**
4. **Mezotelyomalar nerelerden ortaya çıkabilirler...** Mezotelyomalar plevra, periton, perikard, tunika vaginalis, genital sistemden de (adenomatoid tümör) ortaya çıkabilirler.
5. **En sık mezotelyoma subtipi...** Epiteloid tip
6. **Epiteloid tip mezotelyoma hangi akciğer kanseri ile karışır...** Adenokanser
7. **Mezotelyomada hangi immünhistokimya pozitiftir...** kalretinin, vimentin, HMBE, CK5/6

ÜST SOLUNUM YOLU HASTALIKLARI

1. Yirmi altı yaşında bir erkek hastada bilateral servikal lenfadenopati gelişiyor. Biyopside indiferansiye epitelyal tümör gözleniyor. Tümör hücrelerinde Epstein-Barr genomu saptanıyor.

Bu hastadaki primer odak en büyük olasılıkla aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2009)

A) Larenks
B) Dil
C) Tiroid
D) Özofagus
E) Nazofarinks

Doğru cevap: E

Klinikle patolojiye ait bir soru.

Hastada nazofarenks kanseri vardır. **Servikal lenfadenopati** şeklinde metastazı mevcuttur. Biyopsite **EBV** genomunun görülmeside cabası.

EBV (Ebstein Barr virüsu) ile oluşan tümörler:

- Burkitt lenfoma
- Hodgkin Hastalığı
- Nazofarinks karsinomu
- B hücreli malign lenfomalar

Etki mekanizması **latent membran protein-1(LMP-1)** ve **Bcl-2** gen artışıdır.

AİDS'te primer beyin lenfomasının etkeni EBV'dir.

2. **Altmış yaşında, 40 yıldır günde 2 paket sigara içen, progresif 3 aydır ses kısıklığı olan ve başka şikayeti olmayan hastada öncelikle aşağıdakilerden hangisi düşünülmelidir?** (Eylül 93)

A) Larinks karsinomu
B) Nasofarinks karsinomu
C) Ağız tabanı karsinomu
D) Akciğer skuamöz hücreli karsinom
E) Akciğer adenokarsinomu

Doğru cevap: A

Larinks kanserinin az sayıda ve kolay özelliği vardır, rahatlıkla yapılabilir.

Sigara içen yaşlı hastanın progresif ses kısıklığı ile gelmesi larinks kanseri dışındaki diğer tümörleri ekarte ettiriyor.

Larinks kanseri, (erkekte daha yüksek) sigara içimiyle yakından ilişkilidir. Önce hiperplazi, keratozis, atipik hiperplazi, displazi ve invaziv karsinom gelişir.

En sık epidermoid karsinom görülür. Glob korne yapısı ve keratinize hücreler diferansiyasyon belirtisidir.

Glottik tümörler yavaş büyür, geç metastaz yapar.

Glottisin üstündeki ve özellikle altındaki tümörler daha kötü prognozludur.

3. **Larinkste en sık görülen malign tümör histolojik tipi aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 93)

A) Adenokarsinom
B) Transisyonel hücreli karsinom
C) Malign melanom
D) Kistik adenokarsinom
E) Skuamöz hücreli karsinom

Doğru cevap: E

2. sorunun açıklamasına bakınız.

Üst Solunum Yolu Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Üst solunum yolunun nekrotizan lezyonları**... diyabetik hastalarda izlenen fungal enfeksiyonlar (özellikle mukormukozis), Wegener granülomatozisi, Sjögren sendromu, Ekstranodal T/NK hücreli lenfoma (Lethal midline granüloma veya pleomorfik retikulosis)
2. **Sinonazal (Schneiderian) papillomun özellikleri**... En sık egzofitik tip, lokal agresif olan endofitik tip, HPV ile ilişkili olan tipler endofitik ve egzotipik tipler, %10 malignleşir
3. **Afrikadaki çocukların en sık kanseri**... Nazofarenks kanseri
4. **Nazofarenks kanserinin etyolojisi**... EBV, nitrozaminler (fermente gıda, tuzlu balık) sigara
5. **BRD4-NUT gen mutasyonunun görüldüğü tümör**... NUT orta hat kanseri. Bu tümörün özellikleri undiferansiye skuamöz hücreli kanserle karışması ve t(15;19) görülmesidir.



KALP HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ - KOR PULMONALE

1. **Aşağıdakilerden hangisinin kor pulmonale etiyolojisinde rolü yoktur?** (Eylül 2007)

   A) Kalsifik aort stenozu
   B) Tekrarlayan pulmoner embolizm
   C) Kistik fibrozis
   D) Kifoskolyoz
   E) İnterstisyel pulmoner fibrozis

Doğru cevap: A

Akut ve kronik kor pulmonale etyolojisini ve en sık sebeplerini bilmek gerekir.

Valvüler kalp hastalıkları içerisinde yer alan, kalsifiye aort stenozu, **yaşa bağlı ortaya çıkan** fokal kalsifikasyonun eşlik ettiği aort kapağı yapraklarının sklerozudur. Öncelikle sol ventrikülü etkiler.

Kor Pulmonale, konjestif kalp yetmezliği eşlik etsin ya da etmesin akciğer parankimindeki ya da damarlarındaki primer bir hastalığın yol açtığı **pulmoner hipertansiyona** bağlı olarak gelişen sağ ventrikül hipertrofisine verilen isimdir.

Etiyolojisinde, KOAH (kronik bronşit, amfizem), pnömokonyozlar, idyopatik interstisiyel fibrosis, bronşiyektazi, çok sayıda ve büyük pulmoner emboliler, normal ventilasyonu bozan ortopedik veya nöromusküler hastalıklar (ağır kifoskolyoz, poliomyelit, müsküler distrofiler, Pickwick sendromu gibi) yer alır

Konjestif Kalp Yetmezliği- Kor Pulmonale İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Sağ kalp yetmezliğinin en sık nedeni...** Sol kalp yetmezliği
2. **İzole sağ kalp yetmezliğinin en sık nedeni...** KOAH (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı)
3. **Sol kalp yetmezliğinin en sık nedeni...** İskemik kalp hastalığı

İSKEMİK KALP HASTALIKLARI

1. **Akut miyokart infarktüsünün 6-24 saatinde baskın olarak görülen morfolojik bulgu aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 98)

   A) Nötrofil infiltrasyonu
   B) Hemosiderin yüklü makrofaj
   C) Anistkow hücreleri
   D) Fibrosis
   E) Mitokondride şişme

Doğru cevap: A

Akut miyokart infarktüsünün mikroskobik ve makroskobik bulgularının görüldüğü dönemler sık sorulur.

6-24 saatte makroskobik olarak soluk görülen kalp kasının mikroskobik incelemesinde nükleus ve striasyon kaybı ile giden total koagülasyon nekrozu ve ağır interstisyel **PMNL infiltrasyonu** görülür.

"Miyokard İnfarktüsünde Kalpte İzlenen Morfolojik Değişiklikler" başlıklı tabloya bakınız.

2. **Miyokard infarktüsünde ilk makroskobik bulgu olan solukluk en erken ne zaman ortaya çıkar?** (Nisan 2014 Orijinal)

   A) 0-30 dakika
   B) 45 dakika-3 saat
   C) 4 saat-24 saat
   D) 30 saat-72 saat
   E) 4-7 gün

Doğru cevap: C

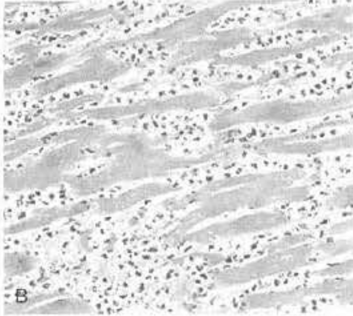
Miyokard infarktüsünün makroskobisini sorgulayan bir soru.

Miyokard infarktüsünde ilk makroskobik bulgu solukluktur ve 4-24 saatte ortaya çıkar.

Önemli mikroskobik bulgular

Erken koagülasyon nekrozu: 4-12 saatte ortaya çıkar.

3. Akut miyokard enfarktüsü nedeniyle ölen hastanın otopsisinde, miyokarda ait kesitlerin histopatolojik incelemesinde aşağıdaki görüntü izleniyor.



Bu hastanın miyokard enfarktüsü sonrası hayatta kaldığı en olası süre aşağıdakilerden hangisidir? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) 0-1 saat
B) 1-4 saat
C) 4-8 saat
D) 3-4 gün
E) 2-8 hafta

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Miyokard infarktüsünde ağır nötrofil infiltrasyonunun görüldüğü zaman aşağıdakilerin hangisidir?** (Ağustos 2017 BENZERİ)
>
> A) 0-30 dakika
> B) 30 dakika-4 saat
> C) 4 saat-12 saat
> D) 1-2 gün
> E) 3- 7 gün
>
> *Doğru cevap: D*

1. sorunun açıklamasına bakınız.

4. **Koroner arter aterosklerozu olan bir hastada tıkayıcı trombüs oluşursa aşağıdaki koroner sendromlardan hangisi gelişir?** (Eylül 2011)

A) Akut transmural miyokardiyal enfarkt
B) Stabil olmayan angina
C) Prinzmetal varyant angina
D) Akut subendokardiyal miyokart iskemisi
E) Kronik iskemik kalp hastalığı

Doğru cevap: A

Çok basit bir yorumla yanıtlanabilecek bir sorudur.

Bir trombüs ile koroner damar tıkanırsa infarkt ilk önce en az beslenen subendokardiyal bölgeden başlar, iskemi devam ederse **transmural infarkt** gelişir. Bu klinikte en sık rastlanan infarkt çeşididir. Ancak **transmural infarkt** gelişmeden koroner arter açılırsa infarkt subendokardiyal bölgeye sınırlı kalır. **Subendokardiyal infarkt** şok, şiddetli hipotansiyonda da görülebilir.

Eğer bir trombüs aterosklerozun üzerine biner ve kısmen tıkarsa **stabil olmayan anjina** oluşur. İstirahatte anjina tipiktir.

Eğer koroner damarlarda spazm olursa **prinzmetal varyant anjina** oluşur.

Geçirilmiş kalp krizi, by-pass cerrahisi sonrasında ortaya çıkan iskemik kalp hastalığı ise **kronik iskemik kalp hastalığı** olarak bilinir.

İskemik Kalp Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Anjina pektoris tipleri...** Stabil, unstabil ve prinzmetal (varyant)
2. **Stabil anjinanın patojenezi...** Koroner arterde ateroskleroz
3. **Unstabil anjinanın patogenezi...** ateroskleroz olan koroner arterde tıkayıcı olmayan trombüs
4. **Prinzmetal anjinanın patogenezi...** ateroskleroz olan koroner arterde vazospazm
5. **Anjina pektoris oluşması için damar lümeninin en az yüzde kaçı tıkanması gerekir...** %70-75
6. **Koroner arter tıkanıklığında enfark ilk nereden başlar...** Subendokardial alan
7. **Miyokard infarktüsünde irreversibl değişiklikle ne zaman başlar...** Koroner arter tıkanıklığından 30 dakika sonra
8. **Miyokard infarktüsünde ilk ışık mikroskobik bulgu...** dalgalı lifler
9. **Miyokard infarktüsünde ilk ışık mikroskobik bulgu olan dalgalı lifler ne zaman görülür...** 30 dakika-4 saat
10. **Miyokard infarktüsünde ilk malroskobik bulgu...** Koyu beneklenme
11. **Miyokard infarktüsünde erken koagülasyon nekrozunun görüldüğü zaman...** 4-12 saat
12. **Miyokard infarktüsünde erken nötrofil infiltrasyonunun görüldüğü zaman...** 12-24 saat
13. **Miyokard infarktüsünde ağır nötrofil infiltrasyonunun görüldüğü zaman...** 1-3 gün
14. **Miyokard infarktüsünde makrofajların ölü hücreleri fagosite etmeye başlaması...**3-7 gün
15. **Miyokard infarktüsünde granülasyon dokusunun görülmeye başlanması...** 7-10 gün
16. **Miyokard infarktüsünde iyi gelişmiş granülasyon dokusunun görülmesi...** 10-14 gün
17. **Miyokard infarktüsünde yoğun kollajenöz skarın gelişmesi...** 2. aydan sonra
18. **Miyokard infarktüsünün en sık görülen komplikasyonu...** Aritmi
19. **Miyokard infarktüsünün en ölümcül komplikasyonu...** Miyokardiyal rüptür
20. **Miyokard infarktüsünde 2-10 . haftalarda ortaya çıkan otoimmün perikardit...** Dressler sendromu
21. **Ani kardiyak ölümün en sık nedeni...** iskemik kalp hastalıkları

KALP KAPAK HASTALIKLARI

1. **ARA'da karakteristik bulgu aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2001)

   A) Mitral valv kalsifikasyonu
   B) Osler nodülü
   C) MC Callum plakları
   D) Korda tendinea rüptürü
   E) Verrüköz endokardit

Doğru cevap: C

ARA, herşeyiyle tam olarak bilinmesi gereken bir konudur. Mikroskobik ve makroskobik tüm özelliklerini kelime kelime sorarlar. Bu soruda Mc Callum fibrozisi soruluyor.

Akut romatizmal kalp hastalığı, A grubu (β-hemolitik) streptokok farenjitini takiben 2-3 hafta sonra ortaya çıkan **tip 2 hipersensitivite reaksiyonudur.**

5 major bulgusu:

- **Büyük eklemlerde migratuvar artrit**
- **Kardit**
- **Subkutanöz nodüller**
- **Eritema marginatum**
- **Sydenham koresi**

Önemli mikroskobik bulgular:

- **Aschoff cisimleri:** Ortada bir fibrinoid nekroz alanını çevreleyen lenfositler (ön planda T lenfositleri), bazen plazma hücreleri, şişkin, tombul makrofajlar **(Anitschkow hücreleri (Caterpillar hücreler)** görülür. **Anitschkow hücreleri romatizmal ateş için patognomoniktirler.** Çok çekirdekli dev hücreler **(Aschoff hücreleri)** bulunur.
- Zamanla Aschoff cisimlerinin bulunduğu alanlar fibrozis ile iyileşir.

Önemli makroskobik bulgular:

- Tereyağlı ekmek görünümlü perikardit
- Verrüköz endokardit
- **Mac Callum Plakları:** Subendokardiyal düzensiz çıkıntılardır. Özellikle sol atriyumda görülürler.
- **Balık Ağzı Deformitesi**: Kronik dönemde kapaklarda fibrozisin neden olduğu görünüm.

Akut dönemde eklemlerde sinovyal membran infiltrasyonu ve seröz effüzyon vardır, ancak eklem yüzeylerinde **erozyon** ya da **pannus oluşumu** gözlenmez.

ARA'da pankardit, yani kalbin üç tabakasının da tutulumu söz konusudur. En çok **mitral kapak** tutulur. Romatizmal kardit sekel bırakabilir.

- Tutulum, perikart, miyokart, endokardın inflamasyonuyla, **pankardit** ile karakterizedir (En sık endokart tutulur).
- **Romatizmal endokardit tutulumu** genellikle **sol atriyum arka duvarındaki Mc Callum bölgesi** ve kapıların kapanma noktaları gibi hemodinamik stresin yoğun olduğu bölgelerde oluşur.
- Valvüllerin kapanma yerindeki küçük vejetasyonlar (verrüköz endokardit) romatoid artritte izlenmesine rağmen karakteristik bir özellik değildir ve periferik emboli kaynağı oluşturmazlar.
- ARA'da özellikle miyokardın konnektif dokusunda **Aschoff cisimcikleri** denen multipl inflamasyon odakları oluşur.
- Aschoff cisimciklerinin ortalarında ise fibrinoid nekroz oluşur.
- Aschoff cisimcikleri konnektif dokunun her yerinde bulunabilir ama özellikle miyokarta açılan küçük damarlarla yakın ilişkidedir.
- **Perikart** tutulumunda seröz veya sero - anjinöz perikardiyal efüzyon ortaya çıkar
- Akut değişiklikler sekel bırakmadan iyileşebilir ancak progresyon gösterip aşırı skarlaşmaya ve kronik valvüler deformitelere neden olabilir.
- **Mitral kapak en sık etkilenen kapak**tır. %50 vakada etkilenen tek kapaktır. Hem yetmezlik hem de darlık yapabilir. **Akut dönemde en sık mitral yetmezlik, kronik dönemde en sık mitral darlık** yapar
- Aort kapağı en sık mitral kapakla birlikte etkilenir
- Triküspid kapak % 5'de olsa mitral aort ve kapaklarıyla birlikte tutulabilir.
- En az pulmoner kapak tutulur.

- ARA'dan 1 - 2 mm'lik verrüköz vejetasyonlar kapanma çizgisinde birikir. Bu lezyonlar erozyon ve fibrinoid nekroz alanlarına fibrin çökmesi sonucu oluşur.
- **NBTE** 1 - 5 mm vejetasyon.
- **Libman - Sacks endokarditi** (1 - 4 mm) vejetasyon.
- Enfektif endokardit **en sık mitral kapağın atriyal yüzünü** tutar.
- SLE'de görülen **Libman - Sacks endokarditi mitral (en sık) triküspit (daha az)** bu kapakların ventriküler yüzü tutulur. Ancak **kapakların her iki yüzü de** tutulabilir.
- Non bakteriyel trombotik endokardit **en sık aort kapağını** tutar.
- Karsinoid kalp hastalığı **en sık ve en ağır triküspit kapakta** izlenir.

2. **Aşağıdakilerden hangisinde subendokardiyal bölgede Mc Callum plakları bulunur?** (Eylül 2002)

   A) Libman Sacks endokarditi
   B) Nonbakteriyel trombotik endokardit
   C) Romatizmal kardit
   D) Dilate kardiyomiyopati
   E) Romatoid artrit

Doğru cevap: C

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Libman Sacks endokarditi, SLE'de görülen kapakların her iki yüzünü de tutabilen bir endokardit tipidir.

Nonbakteriyel trombotik endokardit, sağlam kapaklarda, steril vejetasyonların bulunmasıdır. Hiperkoagülabilite nedeni ile meydana gelir.

Kalp Hastalıkları ve Patolojisi

Dilate kardiyomiyopati, sistolik disfonksiyon ile karakterize, kalbin büyük, geniş ve ağır olmasını tanımlayan bir hastalıktır.

Romatoid artrit, kalpte en sık perikardit yapar.

3. **Aschoff nodülleri aşağıdakilerden hangisinde görülür?** (Nisan 93)

A) Akut romatizmal ateş
B) Romatoid artrit
C) SLE
D) Skleroderma
E) Polimyozit

Doğru cevap: A

1. sorunun açıklamasına bakınız.

4. **Aschoff nodülü aşağıdaki hastalıkların hangisinde görülür?** (Eylül 96)

A) Romatizmal ateş
B) Difteri
C) Romatoid artrit
D) PAN
E) Lupus

Doğru cevap: A

1. sorunun açıklamasına bakınız.

5. **Aschoff cisimcikleri aşağıdakilerden hangisinin karekteristik bir özelliğidir?** (Nisan 2004)

A) Sarkoidoz
B) Bruselloz
C) Tüberküloz
D) Akut romatizmal ateş
E) Tularemi

Doğru cevap: D

1. sorunun açıklamasına bakınız.

6. **Akut romatizmal ateşte kalp dokusunda görülen granülom şeklindeki yapılara ne ad verilir?** (Nisan 2003)

A) Councilman cisimcikleri
B) Aschoff cisimciği
C) Mallory cisimciği
D) Asteroid cisimcik
E) Apopitotik cisimcik

Doğru cevap: B

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Councilman cisimciği, hepatositlerin apoptoz ile ölümünden sonra görülen apoptotik cisimciktir.

Mallory hiyalen cisimciği, hepatosit dejenerasyonunu takiben hepatositlerin sitoplazmasında biriken sitokeratin proteinidir.

Asteroid cisimcik, sarkoidoz tanısında kullanılan cisimciktir.

7. **Aşağıdakilerden hangisi romatizmal kardit sekeli değildir?** (Eylül 2004)

A) Kronik adheziv perikardit
B) Valvül deformitesi
C) Chordae tendinea'da değişiklikler
D) MacCallum lekesi
E) Pürülan perikardit

Doğru cevap: E

ARA'nın morfolojik bulguları TUS'un en meşhur soru havuzlarıdan biridir.

Pürülan perikardit, perikardın bakteriyel invazyonu nedeniyle görülen iltihabıdır. ARA'da görülmez.

Kronik romatizmal kalp hastalığı, akut atakta tutulan kapaklarda **kapanma yerleri (komissürler) arasında yapışıklıklar (füzyon)** ve fibrokalsifik kalınlaşma sonucun da stenoz gelişimi ile karakterizedir.

En sık tutulan kapak mitral kapaklar **"balık ağzı"** ya da **"düğme deliği"** stenozuna yol açar. Dejenere kalsifiye aort stenozunu taklit eder.

Akut nonspesifik artrit romatizmal ateşli yetişkinlerin % 90'ında görülür. Çocuklarda sıklığı daha azdır. Büyük eklemler tutulur, geçicidir, rezidü bırakmaz.

Deri lezyonları hastaların yarısından azında görülür. İki tiptir;

1) **Eritema marginatum;** hafif hiperemik makülopapüler lezyonlar şeklinde başlar ve ortası açılarak genişler.
2) **Subkutan nodüller;** el ve ayak bileği, dirsek ve dizler de ekstansör tendonların üzerinde görülür.

Romatizmal arterit koroner, renal, mezenterik ve serebral arterlerde tariflenmiştir. Hipersensitivite anjiti ile uyumludur.

8. **Romatizmal kalp hastalıkları dışında, erişkinlerde mitral kalp kapağı hastalığının <u>en sık</u> görülen nedeni aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2005)

A) Lupus Eritematozus
B) Ehlers - Danlos Sendromu
C) Marfan Sendromu
D) İnfektif endokardit
E) Miksomatöz dejenerasyon

Doğru cevap: E

Kapak hastalıkları söz konusu olduğunda ilk akla gelen soru ARA'dır. Ama onun dışında da sık görülen kapak hastalıkları ve onları en sık nedenleri önemli bir soru havuzudur.

Mitral kalp kapağı hastalıklarının **en sık görülen sebebi romatizmal kardit, 2. olarak mitral valv prolapsusu** olmak üzere erişkin popülasyonun % 3 veya daha fazlasında izlenir. Patolojik olarak mitral kapağın miksomatöz dejenerasyonudur. En sık görülen kalp kapak hastalıklarından biridir. Marfan sendromu gibi bağ dokusu hastalıklarıyla birlikte görülebilir.

Enfektif endokardit ise aort ve mitral kapakları tutar. Daha nadiren görülür ve mitral valv prolapsusunun üzerine eklenir. SLE'deki Libman Sachs endokarditi nadir görülür. Mitral ve triküspit kapakları tutar. Küçük **steril vejetasyonlardan** oluşur. **Kapakların her iki yönünde birden meydana gelmesi** karakteristiktir.

9. Enfektif endokardit komplikasyonlarından olmayan aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2000)

A) Valvüler perforasyon **B)** Süpüratif perikardit
C) Fokal embolik nefrit **D)** Serebral emboli
E) Kolestatik hepatit

Doğru cevap: E

Endokardın hastalıkları arasında enfektif, non-enfektif olanlar ve sistemik hastalıkların bulgusu olarak görülenler mevcuttur. Bunların aralarındaki farkları bilmek gerekir.

Enfektif endokardit, kalp kapakları, tüm kalp katmanlarında mikrobiyolojik ajanın kolonizasyonu ve invazyonu ile karakterizedir. Kapaklar üzerinde kolay parçalanan trombotik debris ve organizmalardan oluşan vejetasyonlar bulunur. Organizmanın etkisiyle alttaki kalp dokusunda yıkım ve ülserasyonlar olur. Çoğu olguda etkenler bakterilerdir.

Enfektif endokardit, klinik hıza ve ağırlığa, altta yatan bir kalp hastalığının olup olmamasına ve mikrobun virülansına göre akut ve subakut olarak ikiye ayrılır.

- **Akut enfektif endokardit,** genellikle gürültülü, yıkıcı bir enfeksiyon tarzındadır. Sıklıkla daha önceden normal olan kapağı tutan son derece yüksek virülanslı organizmalar (Staf.aureus gibi) tarafından yapılır. Hastaların %50'sinden fazlasında antibiyotik ve cerrahiye rağmen günler veya haftalar içinde ölümle sonuçlanabilir. Ring apseleri sıktır ve genellikle sağ kalp tutulur. İV ilaç kullananlarda sıktır.
- **Subakut enfektif endokardit,** daha düşük virülanslı organizmaların (Strep.viridans gibi), daha önceden mevcut şekil bozukluğu olan kapaklara yerleşmesi ile karakterizedir. Hastalık tipik olarak sinsi bir şekilde haftalar, aylar süren uzun bir süreç halinde devam ederek çoğunlukla uygun tedavi ile düzelir. Genellikle sol kalp tutulur.

Enfektif endokarditte en sık mitral kapak tutulur. Vejetasyonlar valvüllerin süratle destrükte olmasına neden olur, sıklıkla yaprakçıkların, korda tendineanın veya papiller kasların rüptürü ile sonuçlanır. Enfeksiyon sonuçta verrü adı verilen abselerin **(yüzük abselerinin)** oluşmasına yol açar.

Vejetasyonlar ufalanabilir tabiatından ötürü sistemik emboliler herhangi bir zamanda görülebilir ve beyinde, böbrekte, miyokartta ve diğer dokularda infarktüslere sebep olabilirler. Retinada küçük kanama odakları **(Roth spotları)** görülebilir. Parmak uçlarında sonradan ülserleşebilen ağrısız makulopapüler lezyonlar **(Janeway noktaları)** görülebilir.

Emboliye bağlı hematüri ve glomerülonefrit ortaya çıkabilir.

Klinik Özellikler:

- Kardiyak murmurlar her zaman (en az %90 olguda) duyulur.
- Dalak büyümüştür.
- Subakut vakalarda parmaklarda **"clubbing"** görülür.
- Subungal hemorajiler **(splinter hemoraji)**
- Gözlerde Roth spotları (retinal mikroembolilere sekonder) izlenebilir.
- Parmak ucunda ağrılı lezyon **(Osler nodülleri)**
- Avuç içi ağrısız lezyon **(Janeway lekeleri)**
- Sistemik emboliler nörolojik defisit, görme kaybı, ekstremite ve miyokard nekrozlarına yol açar.
- İnfekte emboliyi tutan damarlarda enfeksiyon ve duvar zayıflığı oluşup mikotik anevrizmalar gelişebilir.

10. Mitral ve aortik kapaklarda daha sık görülen ve 1 - 5 mm çapında noninflamatuar vejetasyonlar ile karakterize hastalık aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 99)

A) Nonbakteriyel trombotik endokardit
B) Akut bakteriyel endokardit
C) Subakut bakteriyel endokardit
D) Perikardit
E) Kardiyomyopati

Doğru cevap: A

Non-bakteriyel trombotik endokardit, tüm özellikleriyle enfektif endokarditten ayrılır. Bu nedenle aralarındaki farkları bilmek gerekir.

Non-bakteriyel trombotik endokardit (marantik endokardit), kalp kapakçıklarında fibrin, trombosit ve diğer kan elemanlarının birikimiyle oluşmuş küçük trombotik kitlelerle karakterizedir.

Enfektif endokarditten farklı olarak bu **lezyonlar sterildir, mikrop içermez.** Öncesinde kapak hasarı varlığı şart değildir. Hatta genellikle **normal kapaklarda** bulunur.

En sık nedenler:

- Maligniteler (adenokarsinom). Müsinöz adenokarsinomlarda görülebilir. NBTE, Trousseau sendromunun bir parçası olabilir.
- Hiperkoagülabilite.
- Yaygın damar içi pıhtılaşması ile birlikte olan sepsiste,
- Aşırı östrojen varlığında

Gros olarak, kapak kapanma çizgilerinde, ARA'nın valvüler lezyonlarına benzeyen ama tromboz yapısında 5 mm'den küçük nodüller bulunur. Aort ve mitral kapak tutulur. Genellikle spontan rezolüsyona giderler.

Klinik olarak çoğunlukla asemptomatiktir. Bazen; özellikle büyük lezyonlarda parçalanıp embolize olabilir. Ayrıca enfektif endokardit için risk faktörüdür. Sıklıkla venöz trombüs veya pulmoner emboli ile birlikte oluşur.

11. **Aşağıdakilerden hangisinin sifilizde görülme olasılığı en düşüktür?** (Nisan 2017 Orijinal)

A) Marantik endokardit
B) Aort anevrizması
C) Karaciğer fibrozisi
D) Kondiloma lata
E) Tabes dorsalis

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdakilerden hangisi müsin salgılayan adenokarsinomlar nedeniyle meydana gelir?** (Nisan 2017 BENZERİ)
>
> A) Marantik endokardit
> B) Aort anevrizması
> C) Karaciğer fibrozisi
> D) Kondiloma lata
> E) Tabes dorsalis
>
> *Doğru cevap: A*

Bazı hastalıklar TUS'un gediklisi sifiliz de onlardan birisi. Soru bu güne kadar birçok özelliği sorulan sifilizin lezyonlarını bilip bilmediğimizi ölçen bir soru.

Marantik endokardit: Malignitelerin (özellikle adenokarsinomlar) salgıladıklar müsin gibi prokoagulan maddelerin **kalp kapaklarının kapanma çizgilerinde** yaptığı **küçük steril vejetasyonlardır.** Non bakteriyel trombotik endokardittir. Sifilizde beklenmez.

Sifiliz: Etken **Treponema pallidum**'dur. Cinsel yola bulaşır, ancak daha sonra sistemik lezyonlarla seyreder. **Genital bölgedeki Treponema pallidum lezyonları Kondiloma lata** olarak adlandırılır.

Aort anevrizması ve aortit: Aorttaki tipik lezyonu **obliteratif endarterit** ve **plazma hücresinden zengin** mononükleer infiltrasyonudur. Aortu gittikçe daraltır. Zamanla duvar zayıflaması anevrizmaya neden olur. **En sık çıkan aortayı etkiler. Karaciğer tutulumu olan vakalarda sekonder fibrozis izlenir. Santral sinir sisteminde meningovasküler nörosifiliz, Paretik nörosifiliz ve Tabes dorsalis** (Spinal kord dorsal köklerde akson ve miyelin kaybı ile gider. Eklem pozisyon hissinde bozulma, lokomotor ataksi, ağrı hissinde kayıp ve bunun neden olduğu deri ve eklem hasarı **(Charcot eklemi)** izlenir.

12. **Aşağıdaki hastalıkların hangisinde özellikle sağ kalp endokardı etkilenir?** (Nisan 2009)

A) Karsinoid kalp hastalığı
B) Libman - Sacks hastalığı
C) Nonbakteriyal trombotik endokardit
D) Romatizmal ateş
E) Bakteriyal endokardit

Doğru cevap: A

Zor görünen ama ilk şıkkı okuduğunuz zaman cevaplayabileceğiniz türden bir soru!!!!

Karsinoid kalp hastalığı özellikle sağ kalpte fibrozisle giden bir hastalıktır. Nedeni karsinoid tümörden salgılanan **serotonindir.** Serotonin iki yerde metabolize edilir. Karaciğer ve akciğerde metabolize olur. Kalbe gelen serotonin sağ kalpte fibrozis yapıp akciğere geçer. Burada metabolize olacağı için sol kalpte fibrozis beklenmez !!!!!

Libman - Sacks endokarditi, SLE için en spesifik kalp tutulumudur. Kapakların hem alt hem de üst yüzeylerinin tutulumu karakteristiktir. Sağ ve sol kalbi tutar.

Non - bakteriyel trombotik endokardit, hiperkoagülobilite durumlarında özellikle sol kalp boşluklarını tutan steril vejetasyonlarla karakterize bir hastalıktır

Romatizmal ateş, pankardite neden olan Tip 2 hipersensitivite reaksiyonudur. Özellikle sol kalp boşlukları tutulur.

Bakteriyel endokardit, akut ve subakut olarak ikiye ayrılır. Eğer intravenöz ilaç bağımlılarında görülürse, etken staf.aureus ve sağ kalp boşlukları tutulduysa akut, sol kalp tutulmuş ve etken Strep.viridans ise subakut endokardit denir. Subakut daha sık görüldüğü için enfektif endokarditte sol kalp boşluğu tutulumu daha sıktır.

Kapak Lezyonlarının ayrıcı tanısı

* Romatizmal karditte **en sık mitral, ikinci olarak aort kapağı tutulur.** Kapanma çizgileri boyunca yerleşen küçük vejetasyonlar vardır. Kronik dönemde kapaklarda kommissüral füzyon karekteristiktir.
* Nonbakteriyel trombotik endokarditte mikroskopik olarak mikroorganizma görülmez; fibrin trombositler ve tek tük kan elemanı mevcuttur. **En sık aort ikinci sıklıkta mitral kapak etkilenir.**
* Enfektif endokarditte **en sık mitral, sonra aort** kapağı etkilenir.
* IV ilaç kullananlarda en sık triküspid kapak tutulur. Mikroskopik olarak en önemli bulgu mikroorganizmaların görülmesidir. Ayrıca **halka (ring) absesi akut bakteriyel endokardit, granülasyon dokusunun görülmesi ise subakut bakteriyel endokardit** lehine değerlendirilir.
* Distrofik kalsifikasyon sonucu gelişen kapak stenozu **en sık aort ve mitral kapaklarda görülür.** Konjenital biküspit aortu olanlarda genellikle 50 - 60 yaşlarında distrofik kalsifikasyon gelişir ki buna **dejeneratif kalsifik aort darlığı denir.**
* Öncesinde bir patoloji bulunmayan normal triküspit aort kapağı olan kişilerde 70 - 80 yaşlarında kapakta distrofik kalsifikasyon sonucu aort darlığı gelişebilir. Bu tabloya da senil **kalsifik aortik darlığı** adı verilir.
* Kalsifikasyon valsalva sinüslerinin dış yüzlerindedir (kapağın hareketsiz kök kısmındadır) ve kapakların serbest yüzlerinin açılmalarını önler. **Serbest kapak uçlarında kalsifikasyon ve komissüral füzyon gelişmez.**

Kalp Hastalıkları ve Patolojisi

Kalp Kapak Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Akut romatizmal ateş mikroskobisinde bulunanlar...** Aschoff cisimcikleri
2. **Aschoff cisimciklerinin komponentleri...** Lenfosit, makrofaj, plazma hücreleri, fibrinoid nekroz
3. **Akut romatizmal ateş için tanı koydurucu hücre...** Tombul makrofajlar (Anitschkow hücreleri-caterpillar hücreleri olarak adlandırılır)
4. **Akut romatizmal ateş makroskobisinde bulunanlar...**Tereyağlı ekmek görüntüsü, Verrüköz endokardit, Mac Callum plakları, Balık ağzı deformitesi
5. **Kalp kapaklarının kapanması boyunca uzanan küçük siğilimsi vejetasyonlar hangi hastalıkta görülür...** akut romatizmal ateş
6. **Akut romatizmal ateşin en sık tuttuğu kapak...**Mitral kapak. (Erken dönemde yetmezlik, geç dönemde stenoz yapar)
7. **Akut romatizmal ateşte en sık ölüm nedeni...** Miyokardit
8. **Mitral stenozun en sık nedeni...** Akut romatizmal ateş
9. **Biküspid Aorta ve Fallot tetralojisinde hangi gen mutasyonu görülür...** NOTCH
10. **Mitral yetmezliğinin en sık nedeni...** Mitral valv prolapsusu (MVP)
11. **En sık edinsel kalp kapak hastalığı nedeni**..MVP
12. **Mitral kapak prolapsusunda kapakta izlenen morfolojik bulgu...** gevşek mukopolisakkarid matriks
13. **Kapaklarda ve korda tendinealarda büyük düzensiz vejetasyonlar hangi endokardit tipinde görülür...** Enfektif endokardit
14. **Akut enfektif endokardit özellikleri...** Etken yüksek virülanslı bakteriler (özellikle Staf. Aureus), sağlam endokard tutulumu, ring abseleri, yüksek mortalite oranı.
15. **Subakut enfektif endokardit özellikleri...** Etken düşük virülanslı bakteriler (en sık Strep.viridans), hasarlı endokard tutulumu.
16. **Enfektif endokarditteki klinik özellikler...** Enfektif sistemik embolilere sekomder gelişir. Ayrıca Splinter hemoraji, Roth spotları, Osler nodülleri, Janeway lekeleri görülür.
17. **Non-bakteriyel trombotik endokardit (NBTE) özellikleri...** kapaklar sağlam, vejetasyonlar steril.
18. **NBTE'nin nedenleri...** hiperkoagülabilite durumları
19. **NBTE hangi kapakları tutar...** Aort ve mitral kapak
20. **Kalp kapaklarının her iki yanında vejetasyonlar hangi endokardit tipinde görülür...** Libman-Sacks Endokarditi

MİYOKART HASTALIKLARI

1. Zaman zaman olan göğüs ağrısı dışında bilinen bir kardiyak şikâyeti olmayan 52 yaşındaki erkek hasta, ventriküler aritmi nedeniyle ölüyor. Otopside miyokardda interstisyel ve perivasküler yerleşimli lenfositler, plazma hücreleri ve çok sayıda eozinofil hücreyle karakterize inflamatuvar reaksiyon dikkati çekiyor. Belirgin miyosit nekrozu saptanmıyor.

   Bu olguda en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Şubat 2018 Orijinal)

   A) Viral miyokardit
   B) Dev hücreli miyokardit
   C) Protozoal miyokardit
   D) Süpüratif miyokardit
   E) Hipersensitivite miyokarditi

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Hipersensitivite miyokarditi için aşağıdakilerden hangisi doğrudur? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) En sık neden idiopatiktir
B) Yaygın miyosit nekrozu tipiktir
C) Akut dönemde sık nötrofil infiltrasyonu görülür
D) En sık miyokardit tipidir
E) Lenfoplazmositer infiltrasyonun yanında çok sık eozinofiller görülür

Doğru cevap: E

Miyokarditlerin histopatolojik özelliklerini soran detay bir soru.

Hipersensitivite miyokarditi: Sıklıkla ilaç reaksiyonlarına bağlı ortaya çıkar. Miyokardda interstisyel ve perivasküler yerleşimli lenfositler, plazma hücreleri ve çok sayıda eozinofil hücreyle karakterizedir. Miyosit nekrozu beklenmez.

Viral miyokardit: En sık miyokardit tipidir. En sık neden enterovirüslerdir. Histopatolojide lenfosit infiltrasyonu ve miyosit nekrozu görülür.

Dev hücreli miyokardit: İdiopatiktir. Biyopside dev hücreler, lenfoplazmositer infiltrasyon, eozinofiller ve miyosit nekrozu görülür. Kötü prognozludur.

Protozoal miyokardit: Miyosit çevresinde inflamasyon ile birlikte sıklıkla parazitler görülür.

Süpüratif miyokardit: Bakteriyeldir. Yaygın nötrofil infiltrasyonu görülür.

2. **Aşağıdaki hastalıklardan hangisi kalp kasında sarkomer proteinleri (β - miyozin ağır zinciri) mutasyonlarına ikincil olarak gelişir?** (Eylül 2009)

   A) Restriktif kardiyomiyopati
   B) Hipertrofik kardiyomiyopati
   C) Dilate kardiyomiyopati
   D) Musküler distrofi
   E) Fabry hastalığı

Doğru cevap: B

Genetik geçişi olduğu bilinen kalp hastalığı sorgulanıyor. Hipertrofik KMP'nin tüm özellikleri iyi bilinmelidr.

Hipertrofik kardiyomiyopati (idiyopatik hipertrofik subaortik stenoz), genetik geçiş paterni **en yüksek kardiyomiyopati**dir. Anormal diyastolik dolum, miyokart hipertrofisi ve 1/3'ünde izlenen aralıklı **ventriküler çıkış tıkanıklığı** ile karakterizedir.

Sarkomer proteinini kodlayan genlerden birinde olan missense nokta mutasyonu sonucu oluşur. Çoğu vakada **otozomal dominant** kalıtım gösterir. **Beta - miyozin** ağır zinciri sıklıkla etkilenen gendir, diğerleri **miyozin bağlayıcı protein C ve troponin T** dir.

Morfolojik olarak miyokardın özellikle **interventriküler septumda orantısız şekilde kalınlaştığı görülür** (asimetrik septal hipertrofi, muz şeklinde sol ventrikül). Septum en çok subaortik bölgede kalınlaşmıştır ki bu sistol esnasında çıkışı önemli ölçüde azaltabilir. **Bazen kapak ters dönüp aort ağzını tıkayıp senkoplara** sebep olabilir. Miyokart iskemisi gelişir ve anjinaya benzer tabloya neden olur. Ventriküler aritmi ve ani ölüm sıklığı artmıştır. **Genç atletlerde görülen açıklanamayan ölümlerin en sık nedenidir.**

Dilate KMP, en sık görülen tiptir. Genetik (%30-50) - sporadik olabilir. Titin proteinini kodlayan TTN geninde mutasyon tüm olguların %20'sinde bulunur. Distrofin geninde mutasyon olan bazı hastalarda ya da ailelerde dilate KMP ilk klinik bulgu olabilir. Erkeklerde daha sık izlenir. **Viral enfeksiyonlara, alkol kullanımına, gebeliğe, kobalt ve doksorubisin gibi kalp kasına toksik maddelere sekonder gelişebilir.** Kalp büyük ve ağırlığı artmıştır. Tüm çevrelerde dilatasyon ve hipertrofi vardır. **Sistolik disfonksiyon** vardır.

Restriktif kardiyomiyopati, ventriküler kompliyansın yetersizliği sonucu diyastol süresince ventriküler dolumun azalması ile karakterizedir. Ventrikülün sistolik fonksiyonu genellikle etkilenmez. En sık idyopatik olarak gelişir. **Löffler sendromu, hemakromatozis, amiloidozis, sarkoidoz** gibi sekonder sebepleri de vardır.

Birçok **musküler distrofi** olmakla birlikte, Duchenne ve Becker musküler distrofide **distrofin** proteini eksiktir. Myotonik distrofide **trinükleotid tekrarı** vardır. Limb Girdle'de ise bazı subtiplerinde sarkoglikan kompleks adı verilen proteinde mutasyon vardır.

Fabry hastalığı, alfa - galaktozidaz A eksikliğine bağlı olarak gelişen bir lizozomal depo hastalığıdır.

3. **Kalp kasının kontraktil ünitesi olan sarkomer genlerinde oluşan mutasyonlar sıklıkla aşağıdaki hastalıklardan hangisinin patogenezinde rol oynar?** (Eylül 2008)

   A) Hipertrofik kardiyomiyopati
   B) İdyopatik restriktif kardiyomiyopati
   C) Musküler distrofi
   D) Dilate kardiyomiyopati
   E) Fabry hastalığı

Doğru cevap: A

Bu soruda hangi kardiyomiyopatinin genetik geçtiğini bilip bilmediğiniz sorgulanmaktadır!

Kalp kası sarkomer mutasyonu sonucu 2 hastalık meydana gelebilir;

- Dilate kardiyomiyopati
- Hipertrofik kardiyomiyopati

Zaten en çok genetik geçişli olan kardiyomiyopati hipertrofik, sonra dilate kardiyomiyopatidir. Restriktif kardiyomyopatide genetik geçiş yoktur!!!

2. sorunun açıklamasına bakınız.

Miyokart Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Miyokarditlerin en sık nedeni...** Enterovirüsler
2. **En sık görülen kardiyomiyopati...** Dilate kardiyomiyopati
3. **Dilate kardiyomiyopatinin en sık etyolojisi...** Genetik
4. **Dilate kardiyomiyopatinin en sık genetik geçiş şekli...** OD
5. **OD geçişli dilate kardiyomiyopatide gözlenen gen mutasyonu...** Titin gen mutasyonu
6. **X'e bağlı geçen dilate kardiyomyopatide genetik defekt neredDuring...** hücre iskelet proteinlerinden distrofin proteininde
7. **Dilate kardiyomiyopatinin etyolojisi...** en sık ailesel geçiş görülür. Toksinler (alkol, kobalt,), hemokromatozis, selenyum eksikliği (Keshan hastalığı), postpartum dönem, geçirilmiş viral miyokardit, suprafizyolojik stres (Takotsubo kardiyomiyopatisi)
8. **Senkop ve anjinaya neden olabilen, gençlerde ani ölüme neden olabilen kardiyomiyopati...** hipertrofik kardiyomiyopati
9. **Sistolik disfonksiyonun olduğu kardiyomiyopati...** Dilate kardiyomyopati
10. **Diastolik disfonksiyonun olduğu kardiyomiyopati...** Restriktifve hipertrofik kardiyomiyopati
11. **Restriktif kardiyomiyopatinin etyolojisi...** Endomiyokardiyal fibrozis, Löffler endomiyokarditi, amiloidoz, hemokromatozis, sarkoidoz

PERİKARD HASTALIKLARI

1. **Aşağıdakilerden hangisi fibrinöz perikardit nedenlerinden biri değildir?** (Nisan 2009)

A) Akut miyokart enfarktüsü
B) Postenfarktüs sendromu
C) Üremi
D) Akut romatizmal ateş
E) Tüberküloz

Doğru cevap: E

Perikarditler nadiren sorulur, ama perikarditlerin çok büyük bir kısmı fibrinöz olduğu için soru tipi genellikle "hangisi fibrinöz perikardit sebebi değildir?" şeklinde olur.

En sık izlenen perikardit türü **fibrinöz** perikardittir. Fibrinöz eksüda ve seröz sıvıdan oluşur. En sık fibrinöz perikardit nedeni **miyokart infarktüsü** iken, **en sık sistemik nedeni üremi**dir. Genel olarak kollajen doku hastalıkları da fibrinöz perikardit yapar. Dressler sendromu, radyasyon, akut romatizmal ateş, Sistemik lupus eritematozus da fibrinöz perikardit yapar!!

Diğer perikardit türleri;

- **Seröz:** Kalp yetmezliği, hipoalbuminemi yapan hastalıklar (nefrotik sendrom gibi)
- **Seröanjinöz:** Göğüs travması, malignite, **tüberküloz**
- **Şilöz:** Mediyastinal lenfatik obstruksiyon
- **Pürülan** ya da **süpüratif** perikardit: Perikart boşluğuna enfeksiyon ajanlarının invazyonlarına sekonder gelişir.

Eğer perikardit kronikleşirse fibrozisle iyileşir ve kalbin genişleyenilirliğini bozar. Buna **konstrüktif perikardit**

2. **Fibrinöz perikardit aşağıdakilerden hangisinin tipik bulgusudur?** (Nisan 98)

A) Konjestif kardiomyopati
B) Bakteriyemi
C) Miyokart infarktüsü
D) Ateroskleroz
E) Endokardiyal fibroelastozis

Doğru cevap: C

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Perikard Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Seröz plevral efüzyon nedenleri...** Konjestif kalp yetmezliği, hipoalbuminemi
2. **Seröanjinöz plevral efüzyon nedenleri...** tümör, travma, tüberküloz
3. **Süpüratif plevral effüzyon nedenleri...** piyojenik mikroorganizmalar
4. **Şilöz plevral effüzyon nedenleri...** Lenfatik tıkanıklık
5. **Perikardta fibrozise sekonder gelişen durum...** konstriktif perifardit
6. **En sık görülen perikardit...** seröfibrinöz-fibrinöz perikardit

KALP TÜMÖRLERİ

1. **Kalp tümörleriyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?** (Eylül 2014 Orijinal)

A) Erişkinde en sık primer kalp tümörü miksomadır.
B) En sık görülen primer malign kalp tümörü anjiosarkomdur.
C) Kalpte en çok metastatik tümörler görülür.
D) Malign primer kalp tümörleri benign tümörlerden daha sık görülür.
E) Çocuklardaki en sık primer kalp tümörü rabdomyomdur.

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Kalp tümörleri ile ilgili verilen ifadelerden hangisi doğrudur? (Eylül 2014 BENZERİ)

A) Erişkinde en sık primer kalp tümörü rabdomiyomdur.
B) En sık görülen primer malign kalp tümörü skuamöz hücreli karsinomdur.
C) Kalpte en çok primer tümörler görülür.
D) Malign primer kalp tümörleri benign tümörlerden daha sık görülür.
E) Çocuklardaki en sık primer kalp tümörü rabdomiyomdur.

Doğru cevap: E

Kalp tümörleri çok nadir görülen tümörlerdir, bu nedenle soru sayısı da azdır. Genel özelliklerinin bilinmesi önemlidir.

- **Kalbin metastatik tümörleri** primerlerden fazladır. Perikardda tümör yayılımı çok sık görülür. En fazla metastaz yapan tümörler **akciğer**, lenfoma, meme kanseri, lösemi, malign melanom, karaciğer ve kolon kanseridir.
- **Miksoma: Erişkinlerde en sık primer kalp tümörüdür. En sık yerleşim yeri sol atriyumdur.** Tumör hemen daima tektir. 1-10 cm çapta ve saplı ya da sapsız görünümde, polipoid jelöz karakterde tümördür. Mukopolisakkarid niteliğinde bir madde içerirler. **Parçalanarak embolize olma** ya da balonlaşarak kapak çıkışlarını kapama eğilimleri nedeniyle tehlikeli olabilen tümörlerdir. **Carney Sendromuna eşlik eden kalp tümörüdür.**
- **Rabdomiyom: İnfantların ve çocukların en sık primer kalp tümörüdür. Spider hücreler içerir ve tuberoskleroza (TSC geni bozuk)** eşlik eder.
- **Lipom:** Asemptomatik olabilen, kapak tıkanıklığı veya aritmi yapabilen, lokal, ince yağ dokusu kitleleridir. Subendokard, epikard veya miyokarda yerleşirler.
- **Papiller Fibroelastom:** Bazen emboli yapabilen rastlantısal lezyonlardır. Mikroskobik olarak tümü endotelle çevrili bol mukopolisakkarit ara madde bulunan miksoid bağ dokusu ve tabakalı elastik lifler vardır. **Organize trombüs olduğu düşünülür.** semilunar kapakların ventriküler yüzeyinde, AV kapakların atriyal yüzeylerine yerleşir
- **Anjiyosarkom: En sık primer malign kalp tümörüdür.**

2. **Erişkinlerde kalpte <u>en sık</u> görülen primer tümör aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 88)

A) Rabdomiyom
B) Lipom
C) Papiller fibroelastom
D) Miksoma
E) Anjiyosarkom

Doğru cevap: D

1. sorunun açıklamasına bakınız.

3. Bir buçuk yaşındaki çocuğun elektrokardiyografisinde ventrikül ve atriumlarda çok sayıda kitle görülüyor. Büyük kardeşinde de benzer bir öykü olduğu öğrenilen çocuğa uygulanan genetik testler sonucu, çocukta TSC2 (tüberin) gen mutasyonu saptanıyor.

Bu hastadan alınan biyopsilerin histopatolojik incelemesinde, aşağıdaki lezyon tiplerinden hangisinin saptanması <u>en olasıdır</u>? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Papiller fibroelastom
B) Rabdomiyom
C) Atrial miksoma
D) Anjiyosarkom
E) Lipom

Doğru cevap: B

Soru tüberin gen mutasyonundan tüberoskleroz çıkarımını yapmamızı istiyor. Aslında bu soru şöyle de sorulabilirdi: Tüberosklerozda kalpte görülen tümör aşağıdakilerden hangisidir?

Rabdomiyom: TSC2 (tüberin) gen mutasyonu ile meydana gelen tuberoskleroz sendromunda kalpte görülen infantların ve çocukların en sık primer tümörüdür. Spider hücreler içerir.

Papiller fibroelastom: Mikroskobik olarak endotelle çevrili bol mukopolisakkarit ara madde bulunan miksoid bağ dokusu ve tabakalı elastik liflerden oluşan bir tümördür. Emboli yapabilen bir tümördür. Kalp kapaklarına yerleşebilir.

Atrial miksoma: Erişkinde kalbin en sık primer tümörüdür. Primitif multipotent mezenkimal hücrelerden geliştiği düşünülmektedir. **En sık sol atriyuma** yerleşir. Embolize olma ya da kapak çıkışlarını tıkayabilmeleri nedeniye tehlike oluşturabilir. **Carney sendromuna ve McCune Albright sendromuna (GNAS) eşlik eden kalp tümörüdür.**

Anjiyosarkom: En sık primer malign kalp tümörüdür

Lipom: Subendokard, epikard veya miyokarda yerleşebilen benign yağ doku tümörüdür. Asemptomatik olabilirken, kapak tıkanıklığı, aritmi yapabilir.

Kalp Tümörleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Kalpte en sık görülen tümör**...metastaz
2. **Miksoma en sık nereye yerleşir**... fossa ovalis
3. **Tümör embolisi yapabilen kalp tümörü**... miksoma
4. **McCune Albright sendromuna eşlik eden kalp tümörü**... miksoma
5. **Çocuğun en sık primer kalp tümörü**... Rabdomiyom
6. **Spider hücrelerin görüldüğü kalp tümörü**... Rabdomiyom
7. **Deniz gülü şeklinde uzantıları olan, lambl kabarıklıklarına benzeyen rastlantısal kalp lezyonu**... papiller fibroelastom
8. **Atriyoventriküler kapakların atriyal yüzüne, semilunar kapakların ventriküler yüzüne yerleşen tümör**... papiller fibroelastom
9. **En sık primer malign kalp tümörü**... Anjiyosarkom
10. **Kalpte anjiyosarkom en sık nereye yerleşir**... sağ atriyum



DAMAR HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

DAMAR DARLIKLARI

1. Bir otopsi olgusunda, abdominal aortada aterom plakları saptanıyorsa bu olgunun klinik öyküsünde aşağıdakilerden hangisinin bulunma olasılığı diğerlerine göre daha düşüktür? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Hipertansiyon
B) Hiperlipidemi
C) Hiperkalsemi
D) Diabetes mellitus
E) Sigara içimi

Doğru cevap: C

Soru ateroskleroz risk faktörlerini bilip bilmediğimizi ölçen daha öncede sıkça sorulan indirekt sorulmuş bir dahiliyeden evrilmiş patoloji sorusu.

Ateroskleroz: Hayatın ilk yılında oluşan **yağ damlacıkları** sonraları yağ çizgileri halini alırlar. Gerçekte karakteristik lezyonu **aterom plaklarıdır. En sık abdominal aortada** sırasıyla koroner, popliteal arterler, inen torasik aorta, internal karotis arteri ve Willis poligonunda görülür.

****Çıkan aort ve pulmoner arterde görülmez.**

Endotel hasarı en önemli neden iken bunun sebepleri arasında hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara içimi, toksinler, virüsler ve birçok olay endotel hasarına neden olurlar.

Hiperfosfatemi risk faktörleri arasında değildir. Diğer seçenekler aşağıdaki tabloda görülen potansiyel kontrol edilebilen risk faktörleridir.

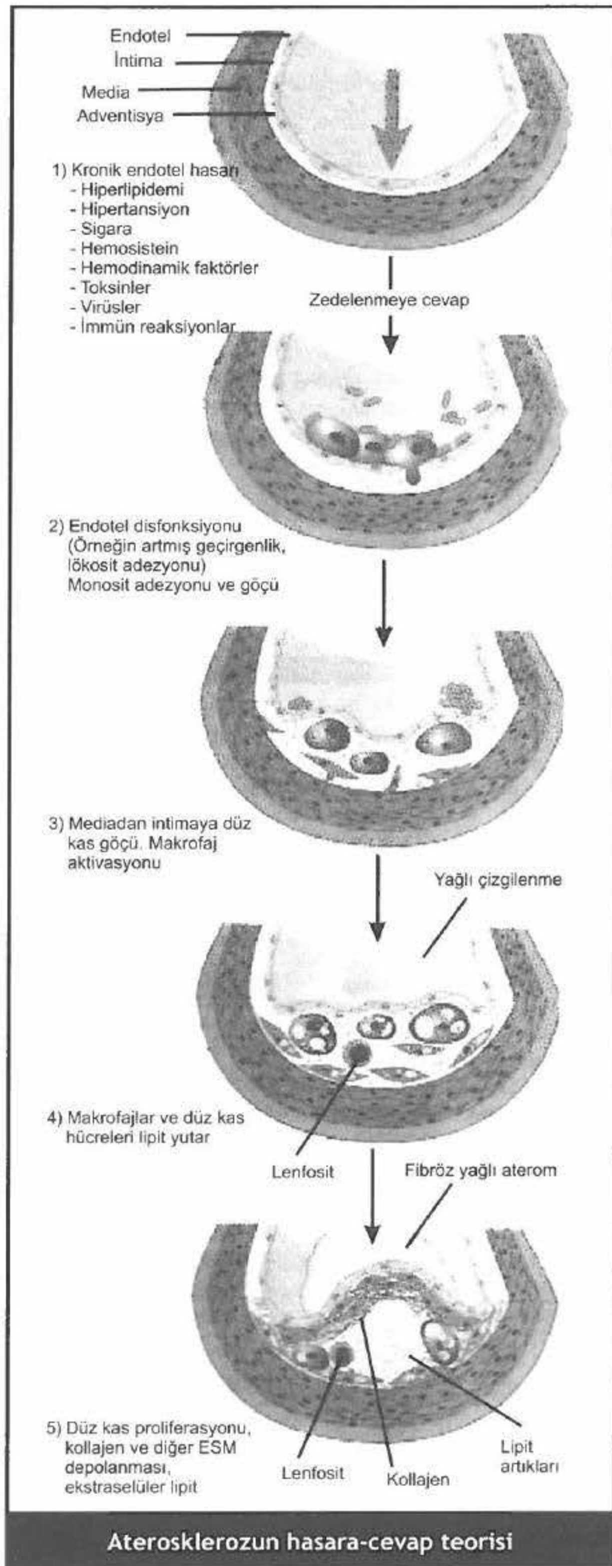
Hiperkolesterolemi (>220 mg/dl) ile ateroskleroz arasında belirgin bir ilişki vardır. Serum kolesterolü diyetten ya da ekzojen olabileceği gibi, biyosentetik yani endojen kaynaklı olabilir. Kolesterol ve diyetle alınan yağlar apoprotein moleküllerine eşlik eder ve dolaşımda lipoproteinler olarak bulunurlar. Lipoprotein konsantrasyonlarının birbirine oranı aterogenezin klinik göstergeleri olarak kullanılır; ideal olarak **düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ile yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)** kolesterol arasındaki oran 4:1 olmalıdır.

"Kötü" kolesterol olarak bilinen serum **LDL** konsantrasyonları total kolesterol konsantrasyonu kadar, doğrudan **ateroskleroz gelişme riski** ile lişkilidir.

HDL konsantrasyonu ile **ateroskleroz gelişme riski arasında ters bir ilişki** vardır. HDL "iyi" kolesterol olarak da bilinir ve koruyucu etkisini doku ve aterosklerotik plaklardan kolesterolü temizleme yoluyla oluşturuyor gibi görünmektedir.

Erken ateroskleroz gelişimi için hipertansiyon önemli bir risk faktörüdür. Özellikle **>140 / 90 diastolik basınç daha önemidir. Diabetes mellitus** erken ateroskleroza eşlik eder. Sıklıkla alt ekstremitelerde gangrene yol açan periferik vasküler tıkayıcı hastalık diabetli hastalarda sık görülür. Sigara içimi de iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. Daha az kesin olan riskler arasında şişmanlık, fiziksel hareket azlığı, **"tip A"** kişilik ile hayat şartlarına bağlı stres faktörleri, hiperürisemi ve özellikle sigara içimiyle birlikte olduğunda **doğum kontrol haplarının** kullanımı bulunur.

Ateroskleroz İçin Risk Faktörleri		
Majör risk faktörleri		**Minör risk faktörleri**
Modifiye edilemeyenler	**Potansiyel kontrol edilebilenler**	• Obezite, fiziksel inaktivite • Stress (A tipi kişilik), • Klamidya pnömonisi, CMV, HSV • Lipoprotein, homosistin • Postmenapozal östrojen eksikliği • Aşırı karbonhidrat tüketimi • Alkol, doymuş yağ alımı • Hiperhomosisteinemi, lipoprotein a yüksekliği, hipertrigliseridemi
• İleri yaş • Erkek cinsiyet • Aile hikayesi • Genetik anomaliler	• Hiperlipidemi • Hipertansiyon • Sigara içimi • Diyabet • İnflamasyon	



Aterosklerozun hasara-cevap teorisi

2. **Aterosklerozda majör risk faktörü olmayan neden aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 93)

A) Stresli yaşam B) Hipertansiyon
C) Sigara D) Diyabet
E) Hiperlipidemi

Doğru cevap: A

1. sorunun açıklamasına bakınız

3. **Aşağıdakilerden hangisi ateroskleroz için risk faktörü değildir?** (Nisan 2000)

A) Erkek cinsiyet B) Diabet
C) Hipertansiyon D) Aile öyküsü
E) Yüksek HDL seviyesi

Doğru cevap: E

1. sorunun açıklamasına bakınız

4. **Aterogenezde en erken gözlenen değişiklik aşağıdakilerden hangisidir?** (Mayıs 2011)

A) Düz kas hücresi proliferasyonu
B) Monositlerin makrofajlara dönüşümü
C) Endotel hücresi zedelenmesi
D) Damar duvarında lipoproteinlerin birikimi
E) Ekstraselüler matriks proteinleri birikimi

Doğru cevap: C

Kısmen zor gibi görünen ama düşünme ile rahatlıkla doğru yanıtlanabilecek bir soru.

Aterom plak oluşmasında **en önemli basamak-ilk basamak endotel hasarıdır**. Bu endotel hasarından ateroskleroz gelişmesindeki major ve minor risk faktörleri sorumludur.

Ateroskleroz patogenezi:

- **Endotel hasarı (en önemli faktör-ilk meydana gelen)**, lipoproteinlerin infiltrasyonu ve hücresel değişiklikler önemlidir.
- Endotel disfonksiyonunun en önemli nedeni **hemodinamik değişiklikler ve hiperkolesterolemidir.**
- Endotel hasarı, vasküler geçirgenliği, lökosit adezyonunu ve trombozu başlatır.
- Monositler bu zedeli bölgeden geçip makrofaj ve **köpüksü hücrelere (lipid yüklü makrofajlar)** dönüşürler.
- **Düz kas hücreleri göç eder ve en son aşama olarak ekstraselüler matriks sentezi yaparlar.**

*****En son basamak ise düz kas hücrelerinin bağ doku sentezlemesidir!**

5. **Çocuklarda özellikle aortada, intraselüler lipid depolanması ile karakterize aterosklerotik lezyonlara ne ad verilir?** (Nisan 2005)

A) Ateromatöz plak B) Fibroaterom plağı
C) Komplike plak D) Yağlı çizgilenme
E) Kalsifiye plak

Doğru cevap: D

Ateroskleroz, hayat boyu devam eden bir süreç olup çocukluktan ileri yaşlara kadar gelişimini sürdürür.

Bebeklik çağında subendotelyal yağlı çizgilenme şeklinde başlar. Başlangıçta aort kapağı halkasında, inen torasik aortanın arka duvarında, izlenirken daha sonra abdominal aortaya kadar iner.

6. **Aterom plağının gelişiminde intimaya göç ederek çoğalan ve ekstraselüler matriks elemanlarını oluşturan hücre aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2008)

A) Makrofajlar **B)** Düz kas hücreleri
C) Endotel hücreleri **D)** Nötrofiller
E) Lenfositler

Doğru cevap: B

Aterosklerozun morfolojisinde eşlik eden tüm hücrelerin fonksiyonları bilinmelidir.

Aterosklerozun karakteristik lezyonu **aterom plaklarıdır**. En sık **abdominal aorta**da, bunun yanında koroner arterler, popliteal arterler, inen torasik aorta, internal karotis arter ve Willis poligonunda görülür.

Çıkan aorta ve pulmoner arterde görülmez.

PATOGENEZ

1- **Endotel Hasarı (en önemli faktör-ilk meydana gelen olay)**
2- Lipoproteinlerin infiltrasyonu
3- Hücresel değişiklikler

MORFOLOJİ

Aterom plaklarının 3 komponenti vardır;

1- **Hücreler:** Düz kas hücreleri, (bağ dokudan göç ederler) kandan kaynaklanan monosit / makrofajlar (köpüksü hücreler) ve az sayıda lenfosit bulunur.

Aterosklerozda düz kas hücreleri uyarıldıklarında **ekstrasellüler matriks, kollajen, elastin, proteoglikan sentezlerler.**

2- **Konnektif doku lifleri ve matriks:** Kollajen, elastik lif, proteoglikan

3- **Lipidler:** Hücre içi ve dışı

*** Aterom plağındaki monosit/makrofajlar plakta bulunan **kolesterol**ün esas kaynağıdır.

*** **Tunika intimaya göç ederek** çoğalan ve ekstraselüler matriks elemanlarını oluturan hücre düz kas hücreleridir.

*** Bağ doku sentezi ise en son meydana gelen olaydır.

7. **Ateroskleroz <u>en şiddetli</u> ve <u>yaygın</u> olarak aortun hangi kısmına yerleşir?** (Eylül 95)

A) Ascenden aorta
B) Arcus aorta
C) Torasik aortanın üst kısmı
D) Abdominal aorta
E) Torasik aortanın alt kısmı

Doğru cevap: D

Aterosklerozda en sık ve **şiddetli abdominal aorta** etkilenir. Azalan sıklıkla koroner arter, popliteal arter ve desendan torasik aorta tutulur.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

- Aterom (aterosklerotik plak)ların yerleşim bölgeleri sıklık sırasına göre;- Abdominal aort- Koroner arter- Popliteal arter- İnen torasik aorta- İnternal karotid arter- Willis poligonu
- Ateroskleroz pulmoner arter ve çıkan aortayı tutmaz. Çıkan aortada ateroskleroz düşündüren bulgu varsa sifilitik aortitten şüphelenilmelidir.
- Bir de pulmoner arteri tutabilen vaskülit Takayasu'dur.

8. **Aşağıdakilerden hangisi aterom plağında görülen komplikasyonlardan biri <u>değildir</u>?** (Eylül 2001)

A) Yağlı çizgilenme
B) Kalsifikasyon
C) Plak içine kanama
D) Ülserasyon
E) Trombüs gelişimi

Doğru cevap: A

Nadiren de olsa aterosklerozun komplikasyonları sorulur.

Yağlı çizgilenme; patogenezinden kolesterol sentezinin sorumlu olduğu **aterom plaklarının öncü lezyon**udur. Kalsifikasyon, plak içine kanama, ülserasyon, trombüs oluşumu aterom plağının komplikasyonlarıdır.

9. **Genç kadınlarda daha sık görülen, arteriollerin fonksiyonel vazospazmı ile ilişkili olan, her iki elde solukluk, halsizlik, uyuşma ve zamanla iskemik değişikliklerle seyreden hastalık aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2004)

A) Poliarteritis nodoza
B) Henoch - Schönlein purpurası
C) Wegener granülomatozu
D) Raynaud hastalığı
E) Takayasu hastalığı

Doğru cevap: D

Yeniden adlandırılan (primer Raynaud fenomeni) Raynaud hastalığının özelliklerini sorgulayan bir soru.

Primer Raynaud Fenomeni (RAYNAUD HASTALIĞI)

- **Soğuk veya emosyonel durumlarda santral veya periferik vazokonstrüksiyona** verilen isimdir.
- **Genellikle genç kadınlarda görülür.**
- **Ekstremiteleri simetrik olarak etkiler.**
- Akut dönemde histopatolojik bulgu görülmez.
- Kronik süren oldularda intimal kalınlaşma görülebilir.
- **Benigndir,** ama uzun süren olgularda deri, subkutanöz doku ve kaslarda atrofi görülebilir.
- Ülser ve gangren nadir görülür.

Sekonder Raynaud Fenomeni (Raynaud Fenomeni)

- **SLE, skleroderma, Buerger hastalığı ve ateroskleroza sekonder vasküler yetmezliktir..**
- Ekstremiteleri asimetrik tutar ve zamanla kötüleşir.

10. Aşağıdakilerin hangisinde fibrinoid nekroz görülme olasılığı en azdır? (Eylül 96)

A) PAN B) Wegener granülomatozu
C) Raynaud hastalığı D) Takayasu arteriti
E) Henoch Schönlein

Doğru cevap: C

1. sorunun açıklamasına bakınız

Raynaud hastalığı vazospastik bir hastalıktır. Gerçek organik bozukluk yoktur.

Ateroskleroz İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Yaşlılarda musküler arterlerin medialarında kalsifikasyon hangi damar hastalığını gösterir...** Mönckeberg'in medial kalsifik sklerozu
2. **Ateroskleroz için risk faktörü olan mikroorganizmalar...** Klamidya pnömonia, CMV, HSV
3. **Ateroskleroz nerede görülmez...** Pulmoner arter ve çıkan aorta (NO sentezi fazla olduğu için)
4. **Atertosklerozun görüldüğü damarlar (en çoktan en aza)...** abdominal aort, koroner arter, popliteal arter
5. **Hangi hastalıkta pulmoner arterde ateroskleroz oluşur...** Pulmoner hipertansiyonda (bu hastalıkta NO sentezi azalır)
6. **Ateroskleroz patogenezinde ilk ve en son meydana gelen...** ilk endotel hasarı, en son ekstrasellüler matriks sentezi
7. **Ateroskleroz plağındaki hücreler...** lenfosit, makrofaj, düz kas
8. **Aterosklerozda lipid hangi hücrelerde birikir...** Makrofaj ve düz kas
9. **Aterosklerozda lipid yüklü hücrelere ne denir...** köpüksü hücreler
10. **Aterosklerotik plak hangi özelliklere sahipse rüptüre olma şansı yüksektir (komplike plak-akut plak değişikliği)...** lipid miktarı fazlaysa, inflamatuar hücre fazlaysa, düz kas miktarı azsa, fibröz başlık (cap) inceyse
11. **Hyalen arterioskleroz hangi hastalıkların bulgusudur...** Benign hipertansiyon ve diyabetes mellitus
12. **Hiperplastik arterioskleroz, fibrinoid nekroz ve damar duvarında soğan zarı tarzında düz kas kalınlaşması hangi hastalığın bulgusudur...** Malign hipertansiyon
13. **Malign hipertansiyonda soğan kabuğu manzarasını oluşturan hücre...** düz kas

VASKÜLİTLER

1. Aşağıdakilerden hangisi vaskülit değildir? (Eylül 88)

A) Poliarteritis nodosa B) Takayasu
C) Henoch - Schönlein D) Tuberoskleroz
E) Wegener Granülomatozu

Doğru cevap: D

Tüm konular ve branşlar dikkate alındığında en çok soru sorulan alt başlı hiç şüphesiz vaskülitlerdir. Tüm özellikleri sınavda sorulur.

Tuberoz skleroz, anjiofibrom, bayılma ve **mental retardasyon triad**ından oluşan bir fakomatoz sendromudur. Subependimal hamartomlar vardır. Böbrekte anjiyomiyolipom, pulmoner ve kardiyak miksomalar ile kistler görülür.

Tuberoskleroz dışındaki seçenekler vaskülittir.

2. Poliarteritis nodosadaki patolojik bulgu aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 94)

A) Büyük arterlerde anevrizma
B) Küçük ve orta çaplı arterleri tutan fibrinoid nekroz ve lökosit infiltrasyonu
C) Küçük ve orta çaplı arterlerde granülomatöz reaksiyon
D) Hiyalin arteriyoskleroz
E) Hiperplastik arteriyoskleroz

Doğru cevap: B

En çok sorulan vaskülitlerden biri PAN'dır. Tüm morfolojik özelliklerini bilmek gerekir.

Poliarteritis Nodosa (PAN), orta yaşlılarda, orta boy ve küçük arterleri, **atlamalı (segmental)** ve **transmural** tutan akut nekrotizan vaskülit örneğidir.

En sık böbreği etkiler (en sık ölüm nedenidir). Klasik tipi **pulmoner arteri** ve **aorttan çıkan ana dalları tutmaz**. Atlamalı ve transmural tutulumu kadar önemli bir başka nokta, **aynı ya da farklı damarlar üzerinde lezyonların her döneminin bir arada bulunması**dır.

Damarın intimal tarafında nötrofilden zengin ve fibrinoid nekroz içeren, tromboze bir iltihap şeklinde başlar ve zamanla adventisyaya ulaşır. Daha ileri evrelerde akut inflamasyon yerini fibrozise bırakır. Normal arter duvarı ile lezyon geçişi çok keskindir.

Klasik PAN'da glomerülonefrit görülmez. Bu yüzden hastalar hematüri ile başvurmaz. Ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi semptomlar görülür.

PAN sırasıyla böbrek, kalp, karaciğer, GIS, pankreas ve testisleri tutabilir. Steroid veya siklofosfamid kullanımıyla remisyon sağlanabilir.

%30'unun serumlarında HBV antijeni taşırlar (Tip 3 hipersensitivite). p-ANCA negatiftir.

%90 vakada steroid ile remisyon ya da kür sağlanır.

Hiyalen arteriyoloskleroz:

- DM ve benign hipertansiyonda ortaya çıkar.

- Damarda hiyalin madde artışı ve lümenin daralması tipik görünümüdür.
- Bu değişiklikler hasarlı endotel hücrelerinden plazma protein sızması ve düz kas hücrelerinin matriks sentezlemesi ile oluşur. Sonuçta etkilenen organda kanlanmada azalma saptanır.
- **Benign nefrosklerozun** karakteristik bulgusudur.

Hiperplastik arteriyoloskleroz:

- **Malign hipertansiyonun karakteristiğidir.**
- Arteriyollerin duvarında **soğan zarı** tarzında konsantrik, lamellar düz kas kalınlaşması ve duplike olan bazal membran izlenir. Bunun sonucunda lümende progresif daralma izlenir.
- Sıklıkla damarlardaki bu hiperplastik değişikliklere, fibrinoid ve akut nekroz eklenir ve bu tablo nekrotizan arteriyolitis adını alır.

3. **Klasik PAN aşağıdaki organlardan hangisini en az sıklıkla tutar?** (Eylül 96)

A) Akciğer
B) Böbrek
C) Kalp
D) Dalak
E) Karaciğer

Doğru cevap: A

Klasik PAN pulmoner arterleri tutmaz.

2. sorunun açıklamasına bakınız

4. **Klasik PAN aşağıdakilerden hangisini en az tutar?** (Eylül 97)

A) Böbrek
B) Testis
C) Kalp
D) Karaciğer
E) Akciğer

Doğru cevap: E

2. sorunun açıklamasına bakınız

5. **Poliarteritis nodosalı hastalarda en sık karşılaşılan serolojik bulgu aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 98)

A) HBsAg(+)'liği
B) Romatoid faktör
C) IgE artışı
D) Tip II hipersensitivite
E) C3 eksikliği

Doğru cevap: A

Tüm vaskülitler, patogenezleri nedeniyle çok sık sorulur.

PAN, % 30 hastada **hepatit B** antijenemisiyle birlikte görülür. **Akciğerleri (pulmoner arterleri) tutmaz.**

2. sorunun açıklamasına bakınız

6. **Hepatit B virus antijenlerine ilişkin immün komplekslerin dokularda birikimine ikincil gelişen hastalık aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2009)

A) Romatoid artrit
B) Sistemik lupus eritematozus
C) Serum hastalığı
D) Poliarteritis nodosa
E) Henoch - Schönlein purpurası

Doğru cevap: D

HBV ile ilişkili yegane vaskülit PAN olduğu için özellikle bu yönü sık sık sorulur.

Poliarteritis nodosa'da % 30 oranında HbS antijeni anti - HbS ile birleşip (immün kompleks) damarlara çöktüğü gösterilmiştir. İmmün kompleksler çökerse bu tip 3 hipersensitivitedir.

Romatoid artrit, T lenfositlerin sinovyaya saldırmasıyla oluşur (Tip 4 hipersensitivite).

Sistemik lupus'un hepatit B ile ilgisi yoktur. Tip 3 hipersensitivitedir. Ancak kemik iliği tutulumu tip 2'dir. Çünkü kemik iliğine karşı antikor vardır.

Serum hastalığı, sistemik immün kompleks hastalığıdır (Tip 3 hipersensitivite).

Henoch - Schönlein purpurası, çocukluk çağının en sık vaskülitidir. Palpabl purpura ile karakterizedir

7. **Aşağıdaki vaskülitlerin hangisinde morfolojik olarak farklı evredeki lezyonların aynı anda, hatta aynı damarda bulunması karakteristiktir?** (Nisan 2010)

A) Kawasaki hastalığı
B) Takayasu arteriti
C) Temporal arterit
D) Poliarteritis nodosa
E) Wegener granülomatozu

Doğru cevap: D

Bir çok kez TUS'ta sorulmuş Poliarteritis Nodosa'nın artık sorulma zamanı gelmiş, kıyıda köşede kalmış nadir bilgilerinden birini ölçen bir soru.

Poliarteritis Nodosa (PAN), orta yaşlılarda, orta boy ve küçük arterleri, **atlamalı (segmental)** ve **transmural** tutan akut nekrotizan vaskülit örneğidir. Klasik tipi **pulmoner arteri** ve **aorttan çıkan ana dalları tutmaz**. Atlamalı ve transmural tutulumu kadar önemli bir başka nokta, **aynı ya da farklı damarlar üzerinde lezyonların her döneminin bir arada bulunmasıdır**.

Diğer hastalıklarda böyle bir morfoloji görülmez.

8. Kırk yaşında bir erkek hastaya, burundan gelen kanlı akıntı nedeniyle sinüzit tedavisi uygulanmış ancak fayda sağlanmamıştır. Yapılan nazofarenks biyopsisinde nekrotizan granülomlar, radyolojik incelemede ise akciğerlerde pnömonik infiltrasyon varlığı saptanmıştır. Klinik tabloya akut böbrek yetersizliği eklenmiş ve serumda c - ANCA (+) olarak bulunmuştur.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2007)

A) Klasik tipte poliarteritis nodosa
B) Mikroskopik polianjiitis
C) Wegener granülomatozu
D) Tüberküloz
E) Antiglomerül bazal membran hastalığı

Doğru cevap: C

İşte TUS'un tartışmasız lideri: Wegener. Patoloji, dahiliye gibi branşların vazgeçilmezi. Kelime kelime bilmek gerekir.

Wegener Granülomatözisi (WG) (Granülomatöz Polianjit)

WG sıklıkla **erkeklerde** ve 40 yaş civarında sık izlenir % 95'inde serumda **C – ANCA (Anti proteinaz-3) pozitif**tir.

Klasik bulguları:

1- Üst ve/veya alt solunum yollarında (orta hat) nekrotizan granülomlar,

2- Akciğer tutulumu **(granülomatiz vaskülit)**

3- Nekrotizan, kresentik glomerülonefrit ya da fokal segmental glomerülonefrit.

Nekrotizan ve/veya granülomatöz vaskülit tablosudur ve küçük (kimi zaman daha büyük) arter ve venleri tutar. Persistan pnömoni, kronik sinüzit ve nazofarinkste mukozal ülserasyonlar, renal hastalık olağan bulgularıdır. Akciğerlerde yaygın fokal nekrotizan granülomlar ve bunların birleşerek oluşturdukları nekroz ve kavitasyonlar bulunabilir, alveoler kanamalar görülebilir.

Klasik PAN ve **mikroskobik polianjitiste** granülom ve c-ANCA pozitifliği görülmez.

Tüberkülozda granülomatöz iltihap görülür ama c-ANCA görülmez.

Good-Pasture sendromu tip 4 bazal membran kolajenine karşı bir otoimmün hastalıktır.

9. Kırk yaşında erkek hastada başağrısı, ateş, nazal mukopürülan akıntı, sinüzit, öksürük, nefes darlığı ve hematüri vardır. Laboratuvar incelemelerinde hematokrit % 28, lökosit 14800/mm^3, % 84 parçalı, % 16 lenfosit, yüksek c-ANCA titresi ve ESR 80 mm/saat olarak tesbit ediliyor.

Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisi olabilir? (Eylül 95)

A) SLE
B) Hipersensitivite vasküliti
C) Temporal arterit
D) Wegener granülomatozu
E) PAN

Doğru cevap: D

8. sorunun açıklamasına bakınız.

10. Serumda nötrofil granüllerine karşı antikorlar (ANCA) bulunması, aşağıdaki hastalıklardan hangisini düşündürür? (Nisan 2009)

A) Goodpasture sendromu
B) Wegener granülomatozu
C) Pernisiyöz anemi
D) Akut romatizmal ateş
E) Myastenia gravis

Doğru cevap: B

10. sorunun açıklamasına bakınız.

p - ANCA(+) vaskülitler: Churg - Straus, Lökositoklastik vaskülit

c - ANCA(+) vaskülit: Wegener granülomatozu

*****ANCA (+) diğer durumlar:** Ülseratif kolit, primer sklerozan kolanjit, romatoid artrit

11. Üst ve alt solunum yollarında granülomatöz reaksiyonla karakterize olan hastalık aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 99)

A) Wegener granülomatozu
B) Good Pasture sendromu
C) Poliarteritis nodosa
D) Henöch Schönlein purpurası
E) Tromboangiitis obliterans

Doğru cevap: A

Granülomatöz vaskülitler de bir soru grubunu oluşturmaktadır. Toplamda 5 adet vaskülit olduğu için olumlu ya da olumsuz sorular sorulur.

10. sorunun açıklamasına bakınız.

Good-pasture sendromu, klasik PAN ve Henöch Schönlein purpurasında granülomatöz iltihap görülmez.

Tromboangiitis obliteranstа ise üst ve alt solunum yollarından ziyade alt ekstremite damarları tutulur.

- Wegener granülomatozunun **en sık bulgusu % 95'lik oranıyla kronik pnömonidir**. Akciğerde genellikle **bilateral nodüler veya kaviter infiltrasyonlar** tipiktir. İkinci en sık bulgusu ise % 90 görülen **kronik sinüzitistir**.
- Churge - strauss'ta ise **akciğerde yer değiştiren infiltrasyonlar** ve **eozinofili** tipiktir.
- Wegenerde **C - ANCA** sıklıkla pozitiftir, Churg - strausta ise **P - ANCA pozitif** olabilir.
- Wegener nekrozitan, sıklıkla kresentrik glomerülonefrit yapar

12. Aşağıdakilerden hangisi Wegener granülomatozu bulgularından biri değildir? (Nisan 2015 Orijinal)

A) Böbreklerde nekrotizan glomerülonefrit
B) Sinonazal ülsere lezyonlar
C) Antiproteinaz-3 antikor pozitifliği
D) Akciğerde nekrotizan granülom
E) Büyük çaplı damar tutulumu

Doğru cevap: E

Çok defa sorulmuş Wegener granülomatozu ile ilgili klasik bilgileri içeren bir soru.

8. sorunun açıklamasına bakınız.

13. Otuz iki yaşındaki erkek hasta, her iki bacak ön yüzünde daha fazla olmak üzere purpurik özellikte cilt lezyonlarıyla başvuruyor. Deri biyopsisinin mikroskobik incelemesinde, dermisteki küçük çaplı damarlarda fibrinoid nekrozun yanı sıra damar lümenleri ve çevresinde parçalanmış nötrofiller tespit ediliyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2016 Orijinal)

A) Lökositoklastik vaskülit
B) Takayasu arteriti
C) Temporal arterit
D) Tromboanjitis obliterans
E) Kawasaki hastalığı

Doğru cevap: A

TUS için beklenen, iyi hazırlanmış, güzel ve kolay bir soru.

Soru bacak ön yüz yerleşimli lezyon tanımlıyor (kutanöz lökositoklastik vaskülit için tipik tutulum yeri), deri lezyonlarının purpurik olduğunu söylüyor (palpable purpura lökositoklastik vaskülit tipik lezyon); bir de mikroskopide küçük çaplı damarlarda fibrinoid nekroz ve parçalanmış nötrofiller (lökositoklazi) görüldüğünü belirtiyor; yani soru içinde en az dört kez **lökositoklastik vaskülit tanımlanıyor.**

Takayasu ve temporal arteritler büyük çaplı damarları tutan, granülomatöz tablolardır; bu tip deri lezyonları yapmaları da hiç beklenmez.

Tromboanjitis obliterans, granülomatöz bir vaskülit olup alt ekstremitede tibial arter (daha büyük damar) tutar ve klasik iskemi-gangrenöz lezyonlar oluşturur.

Kawasaki hastalığı, çocukluk çağı hastalığı olup klinik bulgular viral döküntülü bir hastalık formunda daha sistematik olmalıdır.

14. **Yaygın döküntüler, palpabl purpura, dermal venüllerde lökositoklastik vaskülit ve glomerüllerde IgA birikimi ile karakterize bir tablo oluşturan hastalık aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 99)

A) Henoch - Schönlein purpurası
B) Wegener granülomatozu
C) Tromboangiitis obliterans
D) Poliarteritis nodoza
E) Takayasu arteriti

Doğru cevap: A

Henoch - Schönlein purpurası; lökositoklastik vaskülit özellikleri gösterdiği için çok sık sorulan bir konudur.

Henoch - Schönlein purpurası; purpura, artralji, abdominal ağrı, kanlı diyare ve nefritle karakterize esas olarak çocukları etkileyen bir hastalıktır.

Klinikte nefrit % 30 hastada gözlenir. Fakat her zaman anormal böbrek biyopsisi saptanır. Karakteristik olarak immünfloresanda **mezengiumda IgA** depolanması görülür.

Etyolojide genelde E. coli enfeksiyonu, mikoplazma enfeksiyonu, streptokok enfeksiyonu, aşılanma, böcek ısırması veya ilaç kullanımı hikayesi vardır. Döküntüler en fazla bacaklarda ve gluteal bölgelerde görülür. **Serum kompleman** seviyesi genelde **normal**dir. **Trombositopeni olmaz**, artrit sekel bırakmaz.

Belirtilen klinik bulgular diğer hastalıklarda görülmez.

15. **Aşağıdakilerden hangisinde damar duvarında fibrinoid nekroz görülür?** (Nisan 2004)

A) Henoch - Schönlein vaskülıti
B) Tüberküloz arterit
C) Ateroskleroz
D) Raynaud fenomeni
E) Diabetes mellitus

Doğru cevap: A

Defalarca sorulmuş bir TUS sorusu!

Fibrinoid nekroz genellikle damar duvarlarında **vaskülit**lerde görülür.

Henoch schönlein vasküliti bir lökositoklastik vaskülittir.

- Postkapiller venülleri ağırlıklı tutan **mediada segmental fibrinoid nekroz,**
- Lökositoklazi (lökosit parçalanması) ve **polimorf infiltrasyonu,**
- **Ektravaze eritrositlerle** karakterizedir

Burada nekroz tiplerini hatırlatmak yerinde olur herhalde! Çok soru gelen bir konu

- **Koagülasyon nekrozu** (protein denatürasyonu sonucu olan en sık görülen nekroz tipi) Örn: MI
- **Likefaksiyon nekrozu** (enzimatik sindirim sonucu) Örn: Beyin nekrozu
- **Kazeöz nekroz** Örn: Tüberküloz
- **Gangrenöz nekroz** Örn: Diyabetik ayak
- **Yağ nekrozu** Örn: Memede ve pankreatitte görülen nekroz
- **Fibrinoid nekroz** Örn: Vaskülitler, ARA, malign hipertansiyon

16. **Yaşlı hastalarda aort, karotis ve oftalmik arterleri tutan damar hastalığı aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2007)

A) Wegener granülomatozu B) Takayasu hastalığı
C) Poliarteritis nodosa D) Kawasaki hastalığı
E) Dev hücreli arterit

Doğru cevap: E

Temporal arterit konu olarak son derece kısa olmasına rağmen en çok sorulan vaskülitlerden biridir. Özellikle ileri yaş parametresi onu yegane vaskülit yapmaktadır.

Temporal (Dev Hücreli; Kraniyal) Arterit

Arteritler arasında **en sık** olanıdır. **Büyük arterleri,** özellikle **karotisten çıkan arter dallarını** (temporal ve oftalmik arter) **segmental tutan granülomatöz** vaskülittir. Kalp ve akciğerleri tutmaz.

Yaşlılarda daha sık görülür. Burada aort tutulumu şıkkı "**Takayasu**"yu akla getirmekte ise de "**yaşlı**" hasta sözü hemen rotayı **dev hücreli arterite** çevirmektedir.

Olguların yaklaşık yarısında geri planda **Polimiyaljia Romatika** (boyun ve çenede, kalça ve omuz kuşağında, özellikle proksimal kaslarda ağrı) tablosu bulunur.

Ateş, güçsüzlük, sedimantasyon yüksekliği ve kilo kaybı ile başlar. **Baş ağrısı, diplopi, geçici ya da tam görme kaybı gelişebilir.** Segmental tutulumdan dolayı negatif biyopsi tanıyı ekarte ettirmez.

Wegener granülomatozu, sıklıkla **40 yaş civarı erkeklerde** görülen **% 95 c - ANCA pozitifliği** ile giden bir nekrotizan ve/veya granülomatöz bir vaskülittir.

Takayasu arteriti, aort ve **aorttan çıkan ana arterleri**, kimi zaman ise **pulmoner arteri** tutan **kronik, granülomatöz** bir vaskülittir. **Genç kadınlarda** daha sık görülür.

PAN, orta yaşlarda görülen akut nekrotizan bir vaskülittir. En sık tutulan böbrektir, büyük çaplı damarları tutmaz.

Kawasaki hastalığı, infantların ve **erken çocukluk** döneminin akut, febril bir hastalığıdır. **Koroner arter vasküliti** görülebilir. Koroner arter anevrizması ve iskemik kalp hastalıklarına neden olabilir.

17. Altmış dört yaşında bir erkek hastada ani başlayan görme bozukluğu nedeniyle yapılan temporal arter biyopsisinde lümende trombüs, duvarda internal elastik membran çevresinde granülomatöz iltihap saptanmıştır.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül - 2008)

A) Takayasu hastalığı B) Buerger hastahüi
C) Wegener granlomatozu D) Dev hücreli arterit
E) Henoch - Schönlein purpurası

Doğru cevap: D

16. sorunun açıklamasına bakınız.

Granülomlarla giden vaskülitler:

- Temporal arterit,
- Takayasu arteriti
- Buerger,
- Wegener granülomatozu
- Churge - Strauss sendromudur.

18. **Daha çok yaşlılarda görülen, çoğunlukla kranyumda oftalmik arterde fokal granülomatöz lezyonlara sebep olan ve lökositler içerisinde dev granüllere yol açan hastalık aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 95)

A) Takayasu arteriti B) Wegener granülomatozu
C) PAN D) Lökositoklastik angiitis
E) Dev hücreli arterit

Doğru cevap: E

16. sorunun açıklamasına bakınız.

- **Temporal arterit** : Büyük boy arterler (daha çok karotis dalları) tutulur. Yaşlılarda sık izlenir.
- **İnternal elastik laminanın parçalanması** temporal arterit için çok önemli bir histopatolojik bulgudur.

19. Atmış yaşında bir erkek hasta ateş, kilo kaybı, baş ağrısı, görme bozukluğu, yiyecekleri çiğnerken çenede ağrı ve kalça ekleminde ağrı yakınmaları ile hastaneye baş vurmuştur.

Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 96)

A) Kawasaki hastalığı B) Klasik poliarteritis nodosa
C) Temporal arterit D) Wegener granülomatozu
E) Takayasu arteriti

Doğru cevap: C

16. sorunun açıklamasına bakınız.

20. **Yaşlı bir şahısta ağrılı ani görme kaybı olursa, aşağıdaki hastalıklardan hangisi öncelikle düşünülmelidir?** (Eylül 96)

A) PAN
B) Dev hücreli arterit
C) Wegener Granülomatozis
D) Churg - Strauss hastalığı
E) Kawasaki hastalığı

Doğru cevap: B

16. sorunun açıklamasına bakınız.

21. **Aort ve büyük damarları tutan hastalık aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 91)

A) Takayasu arteriti B) Dermatomiyozit
C) Kawasaki hastalığı D) Skleroderma
E) Wegener Granülomatozu

Doğru cevap: A

Takayasu vasküliti özellikle temporal arterit gibi büyük çaplı damarları tuttuğu için ayırıcı tanıda sıklıkla sorulmaktadır.

Büyük çaplı damar tutulumu Takayasu ve Temporal Arteritte görülür.

Takayasu vasküliti:

- Tipik olarak **aort** ve **aorttan çıkan ana arterleri,** kimi zaman ise **pulmoner arteri** tutan, bir kronik granülomatöz vaskülittir.
- **Genç kadınlarda** daha sık görülür. Sıklıkla aorttan çıkan major dallar, aorttan daha fazla etkilenir. Aort duvarında intimada belirgin bir kalınlaşma ve lümende daralma nedeniyle nabız alınamaz.
- Erken evrede media ve adventisya ağırlıklı tutulum yapan **dev hücreli granülomatöz arterit,** geç evrede tüm duvar katlarını ama özellikle de intimayı tutan fibrozis izlenir.

- Aortun köküne yayılıp burada dilatasyon ve sonuçta aort valvül yetmezliğine neden olabilir. Koroner arter ağızları da fibrozise gidebileceği için **iskemik kalp hastalıkları görülebilir.**
- Genç kadınlarda ekstemitelerde (özellikle üst ekstremitede) **parmaklarda soğukluk** ve **uyukuşukluğa** yol açan vasküler yetersizlik en tipik bulgusudur. Pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale izlenebilir. Renal arterde tutulabilir.

Dermatomiyozit, deri ve çizgili kaslarda fibrozis ile karakterize, iç organ malignitelerine eşlik edebilen bir lezyondur.
Skleroderma, mikrovasküler hasara bağlı olarak gelişen, etyolojide TGF_beta'nın rol aldığı sistemik skleroz gelişimidir.

- Genç bayanların aorta ve dallarındaki dev hücreli lezyonları. Lezyonlar **temporal arterit** ile karışabilir. Ayırıcı tanı da klinik bilgi faydalıdır. Diğer vaskülitlerin aksine **takayasuda** tanıya genellikle **anjiyo** ile gidilir. Genel olarak vaskülit tanısı biyopsi ile konur.

22. Çocukluk çağında miyokard infarktüsü, koroner arter anevrizması, rüptür ve trombozlara yol açan mukokutaneöz lenf düğümü sendromu da denilen hastalık aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2000)

A) PAN
B) Sifiliz
C) Kawasaki
D) Churg strauss
E) Good pasture

Doğru cevap: C

Kawasaki hastalığı da spesifik bir ipucu ile verildiğinden çok sık sorulan bir konudur. Soruyu çözdürecek nokta çocukluk çağı vasküliti olmasıdır.

Kawasaki Hastalığı (Mukokütanöz lenf nodülü sendromu):

- **İnfantlar ve erken çocukluk** çağının akut febril bir hastalığıdır. **Koroner arter vasküliti görülebilir.** Anevrizma oluşumuna yol açabilir ve bu anevrizmada tromboz oluşumu nedeniyle **iskemik kalp hastalığı** gelişebilir.
- Kawasaki hasatalığında etiyoloji bilinmemektedir. Ancak T lenfositlerin bilinmeyen bir antijene karşı gecikmiş hipersensitivitesi olduğu düşünülmektedir. Bu T lenfositler B lenfositleri uyararak antikor oluşmasına neden olurlar.
- **Endotel ve düz kas hücrelerine** karşı gelişen antikorlar saptanır ve olasılıkla bir viral enfesiyonu takiben gelişir.
- Hastalığın akut fazında, ateş, konjonktival ve oral eritem, erezyon, el ve ayaklarda ödem, avuç içi ve ayak tabanında eritem, deri döküntüleri ve büyümüş servikal lenf nodu saptanır.
- Başta mikroskobik polianjiit gibi küçük damarlarda vaskülit ve perivaskülit izlenirse de inflamasyon intimada yoğunlaşmıştır. Sonrasında koroner arter gibi daha büyük arterler etkilenir ve tablo PAN'a benzer.

Kawasaki Tanı kriterleri:

- **En az 5 gün süren ateş**
- **Aşağıdaki durumlardan en az 4'ü:**
  - Bilateral nonpürülan konjunktival konjesyon,
  - Orofarinks mukozasında değişiklikler orofarinkste enfeksiyon, dudaklarda kırmızılı, kurumuş ve çatlamış dudaklar, çilek dili,
  - Periferik ekstremite değişiklikleri; el ve ayaklarda ödem ve/veya eritem, genellikle periungual başlayan deskuamasyon,
  - Genellikle gövdede polimorfik ancak veziküler olmayan döküntü,
  - Çapı 1,5 cm'den büyük, tek taraflı servikal lenfadenopati.
  - Diğer hastalık tablolarına uymayan hastalık

23. Küçük çocuklarda koroner arterleri tutarak tromboza, anevrizma oluşumuna ve miyokart infarktüsüne yol açan hastalık aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2009)

A) Sistemik skleroz
B) Raynaud hastalığı
C) Dev hücreli arterit
D) Takayasu arteriti
E) Kawasaki hastalığı

Doğru cevap: E

Küçük çocuk, koroner arter ve miyokart infarktüsü denince Kawasaki düşünülür.

22. sorunun açıklamasına bakınız.

Sistemik skleroz (skleroderma), mikrovasküler dolaşım hasarına sekonder gelişen aşırı sistemik fibrozis ile karakterize bir hastalıktır. En çok deriyi, ayrıca sindirim sistemi, böbrekler, kalp, kas ve akciğerleri etkiler. Mikrovasküler hasarı başlatan CD4 (+) T hücreleridir. Difüz sklerodermada DNA topoizomeraz 1 (Anti -SCL 70) antikorları, lokalize sklerodermada (CREST sendromu) antisentromer antikorları pozitiftir.

Raynaud hastalığı, el ve **ayak parmaklarının paroksismal solukluk** ve **siyanozu**nu ifade eder Esas olarak **genç** ve **sağlıklı kadınlarda küçük arter** ve **arteriyollerde aşırı vazospazma** bağlı oluşur Soğuk ve heyecana karşı normalde oluşan santral ve lokal vazomotor cevapların abartılmış şeklidir

Dev hücreli arterit, en sık görülen arterittir. Büyük arterleri, **özellikle karotisten çıkan arter** dalların **segmental** tutan **granülomatöz** vaskülittir. Yaşlı kadınlarda daha sık görülür. **Polimyaljia romatikaya** sıklıkla eşlik eder.

Takayasu Arteriti, aort ve aorttan çıkan ana arterleri, pulmoner arteri tutan kronik granülomatöz vaskülittir, genç kadınlarda daha sık görülür.

24. Genç sigara içicilerde orta ve küçük arterlerle birlikte ven ve sinir paketini tutarak ekstremitelerde iskemik değişikliklere yol açan vaskülit aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2011)

A) Ateroskleroz
B) Dev hücreli arterit
C) Tromboanjiitis obliterans
D) Mikroskobik polianjiitis
E) Wegener granülomatozu

Doğru cevap: C

Damar Hastalıkları ve Patolojisi

Vaskülitlerin en sık tuttukları damar boyutu ve organlar		
Tutulan damar segmenti	**Vaskülitin tipi**	**En sık tuttuğu yer**
Büyük boy damarlar	Dev hücreli (temporal) arterit	Temporal arter, (tutması beklenmeyen yer akciğer, aorta)
	Takayasu arteriti	Aort ve aorttan çıkan büyük damarlar
Orta boy damar	Poliarteritis nodosa	Böbrek (tutması beklenmeyen yer akciğer)
	Kawasaki hastalığı	Koroner arterler
Küçük boy damar	Mikroskopik PAN(lökositoklastik vaskülit)	Böbrek, akciğer
	Wegener granülomatozisi	Üst solunum yolu, alt solunum yolu (akciğer) ve böbrek
Kapillerler	Good pasture sendromu	Böbrek, akciğer
Postkapiller venüller	İzole kutanöz lökositoklastik vaskülit (lökositoklastik vaskülit)	Deri
Kapillerler ve postkapiller venüller	Henoch-Schönlein purpurası (lökositoklastik vaskülit)	Deri, böbrek
	Kriyoglobülinemik vaskülit (lökositoklastik vaskülit)	
Arteriol, kapillerler, postkapiller venüller ve venüller	Mikroskopik PAN (lökositoklastik vaskülit)	Böbrek, akciğer
	Wegener granülomatozisi	Üst solunum yolu, alt solunum yolu (akciğer) ve böbrek
	Churg-Strauss sendromu	Akciğer

Soru sigara ile ilişkili vasküliti sorgulamaktadır.

Tromboanjiitis obliterans (Buerger Hastalığı):

- Sıklıkla **tibial ve radial arterleri** tutar.
- Orta boy damarların **iyileşme ve alevlenme** dönemleri içeren vaskülitidir.
- Hastalık komşu ven ve siniri de tutabilir. **25-50 yaşları arası, sigara içeren erkeklerde** görülmesi tipiktir. Zaman içinde **ekstremitelerde vasküler yetersizliğe ve gangrene** neden olur.
- Olgularda damar lümeninde tromboz ve duvarda akut ve **kronik inflamasyon** tipiktir. Trombüs takiben organize ve rekanalize olur.
- Trombüste çevresinde **granülom** izlenen mikroapseler görülür. Son aşamada fibröz doku gelişimi izlenir.
- Raynaud fenomeni veya süperfisyel venlerde tekrarlayan epizodlar halinde thomboflebit gelişimi görülür. Kladukasyo görülur. Hastalığın erken döneminde sigara bırakılırsa dramatik düzelme izlenir.

Ateroskleroz damar endotel hasarına sekonder gelişen damar tıkanıklığıdır. Sigara ateroskleroz oluşmasında major bir kriter olsada tek neden değildir.

Dev hücreli arterit (Temporal arterit) ileri yaşta karotis ve dallarını tutan bir vaskülittir. Sigara ile ilişkisi yoktur.

Mikroskobik polianjitis arteriyol-venülleri tutan bir vaskülittir. Sigara ile ilişkisi yoktur.

Wegener granülomatozisi arteriyol-venülleri tutan 40 yaş civarındaki erkeklerde daha sık olan granülomatör vaskülittir. Sigara ile ilişkisi yoktur.

25. Otuz yaşında bir erkekte ayak parmaklarında gangren görülmüşse bunun nedeni olarak <u>öncelikle</u> aşağıdaki hastalıklardan hangisi düşünülmelidir? (Eylül 88)

A) Poliarteritis nodosa
B) Tromboangiitis obliterans
C) Takayasu arteriti
D) Temporal (dev hücreli) arterit
E) Ateroskleroz

Doğru cevap: B

24. sorunun açıklamasına bakınız.

Damar Hastalıkları ve Patolojisi

26. Sigara içen orta yaşlı erkek hasta, eforda bacaklarında ağrı duymaktadır.

Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 89)

A) PAN
B) Temporal arterit
C) Takayasu hastalığı
D) Tromboangiitis obliterans
E) Kawasaki hastalığı

Doğru cevap: D

24. sorunun açıklamasına bakınız.

27. **Çok sigara içen genç erkek hastada, orta küçük çaptaki ekstremite damarlarında tromboz, akut ve kronik iltihabi değişiklikle segmental tutulum gösteren vaskülit aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 96)

A) Kawasaki hastalığı
B) Buerger hastalığı
C) Takayasu arteriti
D) Romatoid vaskülit
E) Raynaud hastalığı

Doğru cevap: B

24. sorunun açıklamasına bakınız.
"Vaskülitlerin en sık tuttukları damar boyutu ve organlar" başlıklı tabloya bakınız.

Vaskülit Sendromları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **P-ANCA (anti-nötrofilik sitoplazmik antikor) neye karşı oluşmuş bir antikordur...** Miyeloperoksidaza karşı (anti- MPO)
2. **C-ANCA neye karşı oluşmuş bir antikordur...** Proteinaz 3 enzimine karşı (anti- PR-3)
3. **Wegener granülomatozisi sinonimi...** Granülomatozis Polianjit
4. **PAN ve mikroskobik PAN farkları...** PAN küçük ve orta boy damarları tutar, p-ANCA (-)'tir, eski ve yeni lezyonlar biraradadr. Mikroskobik PAN çok küçük damarları tutar , lezyonların kepsi aynı evrededir, p-ANCA (+)'tir.
5. **İleri yaşın en sık görülen vasküliti...** Temporal arterit
6. **Granülomlar ile giden ve L. elastika internada inflamasyona neden olan vaskülit...** temporal arterit
7. **Patogenezinden anti endotelyal antikorların rol aldığı vaskülitler...**Kawasaki ve SLE
8. **Miyokard enfarktüsü yapabilen vaskülitler...** Takayasu arteriti, Kawasaki hastalığı
9. **Komşu ven ve siniri de tutabilen vaskülit...** Tromboanjitis obliterans
10. **Granülomatöz vaskülitler...** Wegener granülomatozisi, Churg-Strauss, Temporal arterit, Takayasu, Tromboanjitis obliterans

ANEVRİZMA ve DİSEKSİYONLAR

1. **İntimada yırtık, mediyada hematom aşağıdaki hastalıkların hangisinde bulunur?** (Eylül 91)

A) Travmatik anevrizma
B) Dissekan anevrizma
C) Sifilitik anevrizma
D) Pseudo anevrizma
E) Arteriovenöz fistül

Doğru cevap: B

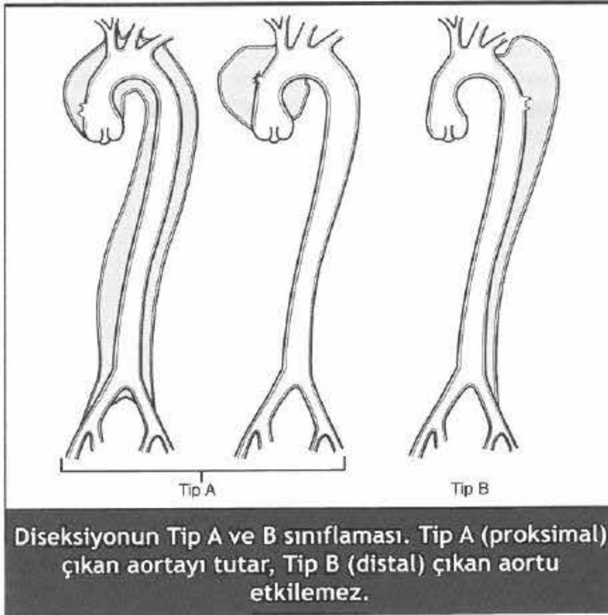
Anevrizma ve diseksiyonlar nadiren de olsa sorulan sorulardır.

Dissekan anevrizmada intimada yırtık ve mediyada hematom görülür. En sık neden hipertansiyondur. Erkek kadın oranı 3 / 1' dir. 40 yaş altındaki disseksiyonların yarısı 3. trimester hamilelerde görülür.

Marfan ve **Ehlers Danlos sendromu**nda sık görülür. Bu iki hastalıkta en sık ölüm sebebi **aort rüptürüdür**. İntimal yırtıklar aortun herhangi bir yerinde olabilirse de % 90'ı aort kapağına 10 cm uzaklıktan başlar.

Hastaların % 80'inde hipertansiyon vardır Disseksiyonda şiddetli göğüs ağrısı oluşur ve ciddi, ölümcül tabloya sebep olabilir. Yukarı doğru ilerleyerek aort yetmezliği ve kalp tamponadına yol açabilir.

- Ateroskleroz, aort anevrizmalarının en sık nedenidir. En ciddi komplikasyonu olan rüptür için çap önemli bir risk faktörüdür, **fakat diyastolik hipertansiyon, abdominal anevrizma rüptürü için en önemli risk** faktörüdür.
- Aort disseksiyonu (dissekan aort anevrizması) için en önemli risk faktörü **hipertansiyon (HT)** ve bunun sonucunda damar çeperinde gelişen **kistik mediyal dejenerasyon**dur.
- Sifilitik aortit daha çok çıkan aorta ve transvers kısımda (arcus aorta) görülür. Özellikle III. evre sifilizinde obliteratif endarterit sonucu vaso vazorumlar etkilenir. Sifilitik aortitin üzerine eklenen kalsifiye aterosklerotik plaklar grafide ağaç kabuğu görünümü verir.
- Anevrizmal dilatasyon, aort kapağı halkasına kadar genişlerse, aort kapağı yetmezliği yapabilir hatta koroner arter ostiumlarını daraltabilir. Aort kapak yetmezliği ve buna bağlı sol ventrikül hipertrofisi gelişir. Kalp 1000 gr'a kadar büyüyebilir. Bu tabloya **Cor - bovinum (öküz kalbi)** denir.



Diseksiyonun Tip A ve B sınıflaması. Tip A (proksimal) çıkan aortayı tutar, Tip B (distal) çıkan aortu etkilemez.

2. Vasa vasorumda obliteratif endarterite neden olan ve özellikle torakal aortu etkileyen en olası enfeksiyöz etken aşağıdakilerden hangisidir? (Şubat 2018 Orjinal)

A) Mycobacterium tuberculosis
B) Brucella abortus
C) Treponema pallidum
D) Yersinia pestis
E) Clostridium difficile

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Nötrofil, fibrin ve hücresel debristen oluşan psödomembran
II. Obliteratif endarterit ve plazma hücre infiltrasyonu
III. Non kazeifiye granülom
IV. Kazeifiye granülom

Yukarıdaki histopatolojik bulgulardan hangisi/hangileri sifilizde görülür? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) I
B) I,II
C) II,III
D) III
E) III,IV

Doğru cevap: C

Hastalıkların önemli koydurucu histopatolojik bulguları bilinmelidir.

- **Sifiliz**
  - Etken Treponema pallidum'dur. Primer, sekonder ve tersiyer evreleri vardır. Tanı koydurucu histopatolojik bulgusu obliteratif endarterid, plazma hücre infiltrasyonu ve non kazeifiye granülomdur. Tersiyer evrede özellikle çıkan aortu tutması tipiktir.

- **Mycobacterium tuberculosis** primer olarak akciğeri tutan, bunun dışında kemik, santral sinir sistemi ve diğer birçok organ sistemini tutabilen asidorezistan bakteridir. Patolojide **kazeifiye granülom** görülür.
- **Brucella melitensis, Brucella abortus** ve **Brucella suis** Bruselloz etkeni olan gram negatif bakterilerdir. Bruselloz ateş, hepatomegali, splenomegali, lenfadenomegali ve artrit ile giden bir zoonozdur. Histopatolojide non-kazeifiye granülom görülür.
- **Non-Kazeifiye granülom yapan diğer önemli hastalıklar:** Histoplazma, sarkoidoz, lepra, yabancı cisim, berilyozis.
- **Clostridium difficile** gram-pozitif, spor oluşturan anaerobik bir bakteridir. Antibiyotik ile ilişkili ishal ve kolitlerin en önemli nedenidir. **Nötrofil, fibrin** ve **hücresel debristen** oluşan **psödomembran** ile karakterizedir.
- **Yersinia pestis** veba hastalığının üç türüne de (bubonik, pnömonik, septisemik) yol açabilen gram negatif bakteridir. Dokuda **nekroz** ve **hemoraji** yapması tipiktir.

Anevrizmaların oluşma mekanizmaları:

1. **Damar duvarındaki bağ dokunun kalitesinin azalması:**
   a. Marfan sendromunda fibrillin eksikliğinden dolayı damar duvarı elastikleşir ve anevrizma oluşur.
   b. Loeys-Dietz sendromunda TGF beta reseptörlerinde mutasyon vardır. Bu Elastin, tip 1 ve 3 kollajende anomalilere neden olur.
   c. Ehler-Danlos sendromunda vasküler formlarında tip 3 kollajen bozuktur.
   d. Vitamin C eksikliğinde kollajen sentezi bozulur.
2. **Kollajen yapım-yıkım arasındaki dengenin lokal inflamasyon ve proteolitik enzimlerle bozulması:**
   a. Aterosklerozda
   b. Vaskülitlerde MMP enzimlerinin artmasından kaynaklanır
3. **Vasküler duvardaki düz kas hücrelerinin kaybı, ECM sentezinin azalması, uygunsuz glikozaminoglikan sentez artışı:**
   - Hipertansiyonda vazo vazorumlar tıkanır. Damar duvarı iskemik kalır ve düz kas hücre sayısı azalır. ECM sentezlenemez. Buna mediyal kistik nekroz denir. Bu histoloji Marfan sendromu ve skorbütte de görülebilir.
4. **Lokal enfeksiyonlar:** Mycotik anevrizma, sifiliz
5. **Travma:** Travmatik anevrizma veya arteriovenöz anevrizma

Damar Hastalıkları ve Patolojisi

Anevrizma ve Diseksiyonlar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Anevrizmaların etyolojisi...** ateroskleroz, hipertansiyon, fibrillin eksikliği, TGF beta reseptör mutasyonu, kollajen sentez defekti, , enfeksiyon, vaskülit, C vitamin eksikliği, travma,
2. **Çıkan aort anevrizmasının en sık nedeni...** hipertansiyon
3. **Abdominal aort anevrizmasının en sık nedeni...** ateroskleroz
4. **Makroskobide ağaç kabuğu manzarasının görüldüğü anevrizma...** sifiliz
5. **De bakey sınıflaması hangi anevrizma için kullanılır...** dissekan aort anevrizması
6. **Dissekan aort anevrizmasının en sık görüldüğü yer ve etyolojisi...** Çıkan aort, hipertansiyon
7. **Çift lümenli aortanın görüldüğü hastalık...** Aort diseksiyonu

VENÖZ HASTALIKLAR

1. **Venöz pulmoner emboliler en sık aşağıdaki bölgelerin hangisinden köken alır?** (Nisan 2005)

A) Pelvis venleri
B) Dizin üstündeki bacak venleri
C) Dizin altındaki bacak venleri
D) İnferior vena kava
E) Renal venler

Doğru cevap: B

Emboli, oluştuğu bölgeden uzakta etkisini gösteren kan yoluyla taşınan özellikle pıhtı yapısında oluşumlardır. Pulmoner embolilerde **emboli kaynağı** en sık **diz üstündeki derin bacak venleri**dir.

Diz üstü derin bacak venlerinde oluşan trombüs, embolilerin en sık kaynağıdır **(tromboemboli)**. Büyük emboliler, ani ölüme yol açabileceği gibi küçük pulmoner emboliler **Kor pulmonale**nin en sık sebeplerindendir.

2. **Aşağıdaki emboli tiplerinden hangisi en sık görülür?** (Nisan 88)

A) Yağ embolisi
B) Hava embolisi
C) Septik emboli
D) Tromboemboli
E) Tümör embolisi

Doğru cevap: D

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Arteriyel emboliler % 75 alt eksremite, % 10 beyini tıkarlar, **sistemik emboli** de denir.

3. **En sık trombüs kaynağı aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 88)

A) İliac venler
B) Popliteal venler
C) V. cava inferior
D) Derin baldır venleri
E) Femoral venler

Doğru cevap: D

1. sorunun açıklamasına bakınız.

- En sık emboli → **tromboemboli**
- Venöz emboliler arteriyel embolilerden daha sık rastlanıyor.

- **Pulmoner tromboembolinin** kaynağı en çok diz üstü derin baldır venlerdeki trombüslerdir. Bu emboli bifürkasyon bölgesine oturursa **saddle (eyer) emboli** adını alır. Kalp semptomlarındaki defektten geçerse **paradoksal emboli** denir.
- **Trombüsler:**
- **Venöz trombüsler,** daha çok staza bağlı gelişir. Venöz sistemde dolaşım yavaş olduğundan, trombüsün üzeri eritrositle kaplanır ve kırmızı görülür. Buna **hemorajik trombüs** adı verilir. Aorta ve kalpte oluşan pıhtıda makroskopik ve mikroskopik olarak koyu ve açık renkli çizgilenmeler görülür. Bunlara **Zahn çizgileri** denir. Açık renk fibrin + platelet, koyu renk ise eritrositler tarafından yapılır.
- Venöz trombüste ve postmortem pıhtıda Zahn çizgileri görülmez.
- Postmortem pıhtıda pıhtı, dokunulunca kolayca damar duvarından ayrılır. Halbuki mural trombüs fibrinle damar duvarına sıkıca bağlanmıştır. Ayrılması zordur.
- **Trombüsün kuyruğu arteriyel trombüslerde akım yönünün tersine, venöz trombüste ise akımla aynı yöndedir.** Sözün kısası her ikisinde de kalp yönündedir.
- Venöz, trombüsler **en sık diz üstü derin baldır venleri, femoral, popliteal** ve **iliak venlerde oluşur.** Trombüs yerinden koparsa akciğer embolisi oluşur.
- Arteriyel trombüsler ise en sık koroner, serebral ve femoral arterlerde oluşur.

- **Sistemik arteriyel embolinin en sık nedeni % 35 oranıyla sol ventriküler MI'dır.** Burada özellikle kardiyak mural trombüslerden kopan pıhtı parçacıkları sistemik emboli nedeni olarak görülmektedir. Dilate sol atriyum (MS,ARA vs.) özellikle atriyal fibrilasyonda eşlik ediyorsa % 25 oranıyla ikinci sıklıkta sistemik embolizasyon nedenidir.
- **Sistemik arteriyoler emboli % 75 oranıyla en sık alt ekstremiteyi tıkar dahiliye de bu beyindir. Bunun sebebi en sık klinik prezentasyonun beyin embolileri (ile olmasıdır.) % 10 beyine, daha az olarak da böbrek bağırsaklar ve üst ekstremiteye olur.**

Damar Hastalıkları ve Patolojisi

DAMAR TÜMÖRLERİ

1. Yirmi altı yaşındaki gebe kadın 3 hafta önce diş eti tedavisi görüyor. Kontrol muayenesinde, tedavi bölgesinde mor renkli, kanamalı polipoid gingival lezyon saptanıyor ve eksize ediliyor. Dokunun histolojisinin granülasyon dokusu ile eş özellikte olduğu görülüyor.

   Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2016 Orijinal)

   A) Kavernöz hemanjiyom
   B) Piyojenik granülom
   C) Lenfanjiyom
   D) Basiler anjiyomatozis
   E) Hemanjiyoendotelyom

Doğru cevap: B

Piyojenik granülomu sorgulayan kaliteli, güzel hazırlanmış bir soru tipi. Özellikle "travma sonrası" şeklinde verilen ipucuna dikkat!!

Gebe kadınlarda diş etinde, granülasyon dokusu benzeri lezyon direkt **piyojenik granülomu** tanımlar; bu arada soru Robbins'ten satır satır alınmış, "histolojisinin granülasyon dokusu ile eş özellikte" çevirisi de hoş olmuş. Piyojenik granülom temelde lobüler, kapiller hemanjiyom olarak bilinen ve mikroskop altında iltihaplı granülasyon dokusu benzeri görülen bir lezyondur ve tırnak yatakları ve diş etinde görülmesi tipiktir ve travmaya sekonder gelişebilir; gebe tümörü olarak da bilinirler ve doğum sonrası spontan iyileşirler.

Kavernöz hemanjiyom, sıklıkla deride ve çocukluk çağında gelişir; gebe kadında travma sonrası diş etinde görülmesi beklenmez.

Lenfanjiyomlar erişkin hayatta genellikle el bileklerinde ağrılı, kistik lezyonlar olarak görülür, soruda verilen senaryo ile ilişkileri yoktur.

Basiller anjiyomatozis, genellikle immün süpresif kişilerde özellikle AIDS hastalarında deride görülür ve Kaposi sarkomu benzeri makroskopik ve mikroskobik görünüm saptanır.

Hemanjiyoendotelioma, intermediate grade bir damar tümörüdür, soruda verilen senaryoda beklenmez ve mikroskobik görünümü granülasyon dokusundan oldukça farklıdır.

2. **Aşağıdakilerden hangisi immün yetmezliği olan bir hastada fırsatçı bir enfeksiyon nedeni ile vasküler proliferasyon gelişmesini tanımlar?** (Eylül 2013 Orijinal)

   A) Baziller anjiyomatozis
   B) Kavernöz lenfanjiyom
   C) Glomanjiyom
   D) Spider telanjiektazi
   E) Piyojenik granülom

Doğru cevap: A

Damar lezyonları ve önemli özellikleri bilinmelidir.

Baziller anjiyomatozis: İmmün yetmezliği olan hastalarda damar proliferasyonu ile sonuçlanan fırsatçı enfeksiyonların sonucudur. Deri kemik beyin ve diğer organlarda görülebilir. İlk olarak AİDS hastalarında tanımlanan bu hastalık gram negatif basil olan Bartonella hanselae (kedi tırmığı) ve Bartonella quinata(siper ateşi) ile oluşur.

Kavernöz lenfanjiyom: Lenfatiklerden gelişen benign bir tümördür. Çocuklarda özellikle aksillada kitle lezyonu görüldüğünde ilk akla gelmesi gereken lezyondur. **Kistik higroma** olarakta isimlendirilir.

Glomanjiyom: Glomus tümörü olarak bilinen bu tümör, tırnak yatağındaki modifiye düz kas hücrelerinden oluşan ve termoregulasyondan sorumlu glomus cisminden gelişir. Ağrılı lezyonlardır. Eksizyon yeterlidir.

Spider telanjiyektazi: Siroz ya da gebelik gibi hiperöstrojenemi durumlarında basmakla solan örümcek benzeri dilate arter ya da arterioler lezyonlardır.

Piyojenik granülom (Granüloma piyojenikum): Kronik inflamasyon veya yabancı cisim zemininde gelişen hemanjiyomdur.

Granüloma gravidarum: Gebede diş etinde ortaya çıkan hemanjiyomdur.

3. **Kaposi sarkomu hangi tip hücrelerden gelişir?** (Eylül 95)

   A) Fibroblast
   B) Osteoblast
   C) Hemanjioperisit
   D) Damar endoteli
   E) Fibroblast

Doğru cevap: D

Damar tümörleri konusunda en sık sorulan soru Kaposi sarkomudur. Özellikle immün supresif hastalarda görülmesi ve fırsatçı onkojenik ajan olan HHV-8'e bağlı olması başlıca sorulma nedenleridir.

Kaposi sarkomu:

- **Damar endotelinden** köken alır.
- Etiyolojisinde **HHV-8** vardır ve **AIDS'te en sık rastlanan tümördür.**
- Hastalık klasik olarak küçük **yama** tarzı nonspesifik bir lezyonla başlar ve sıklıkla alt ekstremite tutulur. Takiben daha proksimale, yayılarak ve yüzeyden hafifçe kabararak **plak** aşamasına geçer. Son durumda ise **nodüler** aşama izlenir.
- HHV-8 normal hücre proliferasyonunu ve apoptozu bozar. Bunu p53 'ü inhibe ederek ve siklin D'yi aktive ederek yapar.

Damar Hastalıkları ve Patolojisi

- **Dört formu bulunur:**
  - **Klasik KS:** Yaşlılarda multipl olarak izlenir. Sıklıkla alt ekstremite derisi tutulur, iç organ tutulumu nadirdir. Yavaş gidişlidir. İkinci bir maligniteye eşlik edebilir. Lokal agresif seyirlidir.
  - **Afrika KS (endemik / lenfadenopatik):** Genç erkek ve çocuklarda endemik olarak görülür. Lokalize veya generalize lenfadenopati ile agresif seyreder, sık iç organ tutulumu izlenir.
  - **Transplantasyona eşlik eden KS:** İmmünsupresyona bağlıdır.
  - **AIDS'e eşlik eden (epidemik) KS:** AIDS'li olgularda, deri, mukozalar, lenf nodları ve sindirim sistemini sık tutar. Özellikle üst ekstremite ve gövdede lezyonlar belirgindir.
- Histolojik görünüm **atipik iğsi hücreler** (kimi zaman damar yapıları oluşturur) ve ekstravasküler eritrositler, hemosiderin yüklü makrofajlar, lenfositler ve plazma hücreleri içermesidir. Arada pembe hyalini globüller bulunur.
- AIDS'lilerin % 20 kadarında **vasküler endotel**den kaynaklanan **Kaposi sarkom** gelişir. Sonra azalan sırayla Non Hodgkin lenfoma, Hodgkin lenfoma ve yassı hücreli karsinom gelişir.

- Kaposi sarkomu patogenezinde HIV proteinlerinden **tat proteini**, **HHV - 8, IL-6, FGF ve Onkostatin** rol oynamaktadır.
- **IL - 6 spindle hücreler** için mitojeniktir ve anjiyogenezis yapar.
- **bFGF ve Onkostatin:** HHV - 8 virüsü genleri, bunlarla birlikte **IL - 6 MIP1α, siklin D, TNF-α, IL - 1 ve GM - CSF** gibi faktörlerin ekspresyonunu da arttırır. Bunların çoğu spindle hücreler için mitojeniktir.
- Kaposi sarkomu intermedier grade (Borderline, low - grade) damar tümörüdür. Hemanjioendotelyoma da ayrıca borderline tümördür.

4. Dört yıl önce böbrek transplantasyonu olan 38 yaşındaki kadın hastada lenf nodülleri, mukozalar ve iç organları tutan multipl lezyonların iğsi hücreler ve kapiller damarlardan oluştuğu görülüyor. Bu hücrelerde Human Herpes virus 8 DNA sı bulunuyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2009)

A) Kaposi sarkomu
B) Sitomegalovirus enfeksiyonu
C) B hücreli lenfoma
D) Nörofibromatozis
E) Mikobakteriozis

Doğru cevap: A

3. sorunun açıklamasına bakınız.

Anahtar kelimelerin bulunması işinizi kolaylaştırır!

Hastanın renal transplantlı olması (immün süprese), mukozalarda ve iç organlarda iğsi hücreler ve kapiller damarların bulunması, bir de human herpes virus - 8 verilmesi Kaposi sarkomunu işaret etmektedir.

** **Kaposi sarkomu**nun diğer sorulması gereken özelliği **yama - plak - nodül** aşamalarının olması ve **borderline** bir **damar tümörü** olmasıdır.

Yama plak nodül aşamaları olan hastalıklar ***Kaposi sarkom ve mycozis fungoides'dir.***

5. Yetmiş iki yaşındaki HIV (-) erkek hastanın sağ ayağında 1 yıldır var olan 3 adet mor nodüler lezyondan biyopsi alınıyor. Histolojik incelemede dermişte iğsi hücre proliferasyonu, bu hücreler arasında eritrosit içeren yarıklar ve çok sayıda eozinofilik hiyalin cisimcikler görülüyor. İmmünohistokimyasal incelemede iğsi hücrelerde HHV-8 ve CD31 pozitifliği saptanıyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2015 Orijinal)

A) Basiller anjiyomatozis
B) Epiteloid hemanjiyoendotelioma
C) Kaposi sarkomu
D) İğsi hücreli hemanjiyom
E) Anjiyosarkom

Doğru cevap: C

Kaposi sarkomunun en bilinen özellikleri ile hazırlanmış klasikleşmiş bir TUS sorusu.

Kaposi sarkomu: Etkenin HHV-8 olduğu, damar endotelinden köken alan bir damar tümörüdür. Sadece immün süpreselerde değil, sporadik (yaşlıda), epidemik (gençlerde), HIV ile ilişkili ve transplantasyona sekonder ortaya çıkabilir.

Hemanjiyoendotelyoma: İntermediate grade olan, çocukta karaciğere yerleşmeyi seven bir damar tümörüdür.

Hemanjiyom: Çocukta en sık görülen damar tümörüdür. İğsi hücreler içerir.

Anjiyosarkom: Malign bir damar tümörüdür. Etyolojide polivinil klorid, arsenik gibi kimyasallar, mastektomi zemininde gelişen lenfödem yeralmaktadır.

Basiller anjiyomatozis: İmmünsüpeselerde reaktif olarak yeni damar oluşumudur. Etken genellikle Bartonella'dır.

Bazal hücreli karsinom: Derinin en sık görülen primer malign tümörüdür. Özellikle güneş gören yerlerde meydana gelir. Palizadik dizilim karakteristiktir.

Skuamöz hücreli karsinom: Yassı epitel hücrelerinden oluşan malign bir tümördür. Sitokeratin ile pozitif boyanır.

Merkel Hücreli karsinom: Derinin nöral krest orjinli kanseridir.

AIDS ile birlikte oluşan tümörler

Tümör	Etken
Kaposi sarkomu (en sık)	HHV-8
Malign effüzyon lenfoması	HHV-8
Primer beyin lenfoması	EBV
Non Hodgkin lenfoma	EBV
İnvaziv serviks kanseri	HPV

6. Aşağıdaki vasküler tümörlerden hangisinin malign potansiyeli vardır? (Aralık 2010)

A) Glomus tümörü
B) Hemanjiyoperisitom
C) Kapiller hemanjiyom
D) Kavernöz hemanjiyom
E) Kistik lenfanjiyom

Doğru cevap: B

Sorunun amacı vasküler tümörler içinde hangisinin malign potansiyelli olduğunun bilinip bilinmediğinin sorgulanmasıdır.

Vasküler tümörler (damar tümörleri) günümüzde üç grubta incelenmektedir; bunlar:

- **Damar kaynaklı benign tümörler:**
  - Hemanjiyom
  - Glomus tümörü (glomanjiyoma)
- **Damar kaynaklı intermediate grade tümörler:**
  - Hemanjiyoendoteliyoma
  - Kaposi Sarkomu
- **Damar kaynaklı malign tümörler:**
  - Anjiyosarkom
  - Hemanjiyoperisitoma

Bu sınıflamada görüldüğü gibi malign seyretmesi beklenen tümör **hemanjiyoperisitomdur.**

Glomus tümörü; sıklıkla tırnak yatağı yerleşimli, ağrılı benign tümörlerdir.

Kapiller ve kavernöz hemanjiyomlar, sıklıkla deri altında (ayrıca kavernöz hemanjiom sıklıkla karaciğerde) yerleşen benign tümörlerdir.

Kistik lenfanjiyom, ise lenfatik damarların benign tümörüdür. Sıklıkla erişkinde el bileğinde çocukta boyun ve aksillada izlenirler.

Damar Tümörleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Çocukluk çağının en sık görülen tümörü...** Hemanjiyom
2. **Ülsere ve papiller olabilen, travma-enfeksiyon zemininde gelişebilen hemanjiyom...** Granüloma piyojenikum
3. **Gebelerde gingivada bulunan hemanjiyom...** Granüloma gravidarum
4. **Parmak uçlarında, tırnak yataklarında görülen, düz kas içeren ağrılı tümöral damar lezyonu...** Glomus tümörü
5. **Bartonella Hanselae'nın baziler anjiyomatozis yapma mekanizması...** Dokuda HIF alfa sentez artışına neden olması
6. **Borderline olan damar tümörleri...** Kaposi sarkomu ve hemanjiyoendotelyoma
7. **Yama, plak, nodül aşamalarının görüldüğü tümörler...** Mikozis fungoides, Kaposi sarkomu
8. **İleri yaşta alt ekstremitede görülen ve lokal agresif olan kaposi sarkomu tipi...** Klasik tip
9. **Gençlerde görülen, iç organları tutabilen kötü prognozlu kaposi sarkomu tipi...** Afrika tipi
10. **Üst ekstremite ve gövdeyi tutan, kötü prognozlu kaposi sarkomu tipi...** AIDS'te görülen tip
11. **Malign olan damar tümörleri...** anjiyosarkom ve hemangiyoperisitoma
12. **Hipoglisemiye neden olan damar tümörü...** Hemanjiyoperisitoma



HEMATOPOETİK SİSTEM HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

ANEMİLER

1. **Eritrosit membran protein bozukluğu sonucu oluşan anemi aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2000)

   A) Orak hücreli anemi
   B) Herediter sferositoz
   C) Talasemi
   D) Aplastik anemi
   E) Megaloblastik anemi

Doğru cevap: B

Anemi sınıflaması sık sorulan direkt bilgi sorularındandır.

Herediter sferositoz; eritrosit membranındaki bozukluk sonucu oluşur. Sıklıkla **otozomal dominant** geçişlidir. Primer anomali eritrosit membranın iskeletini oluşturan proteinlerdir. Anormal eritrositler dalaktaki makrofajlar tarafından yıkılır.Karakteristik olarak klinikte; anemi, splenomegali ve sarılık kolelithiazis görülür. **Splenoktemi ile anemi düzelir.**

3S: **S**arılık, **S**afra taşı, **S**plenektomiye iyi cevap.

Spektrin ve **ankyrin** gibi protein eksikliği sonucu eritrositler sferik şekil alır.

Anemilerin nedene yönelik sınıflaması	
Kan kaybı nedenli	
Akut	Travma nedenlidir; başlangıçta hematokritte değişim olmaz. 48 - 72. saatler arasında maksimum hemodilüsyon izlenir. İnternal kanamalarda vücutta demir kaybı olmaz.
Kronik	Sıklıkla sindirim ya da genital yolda beklenir. Genellikle demir eksikliğine neden olur.

devamı →

Anemilerin nedene yönelik sınıflaması (devamı)	
Hemolitik anemiler	
Eritrositlerin intrensik anormallikleri	**Herediter:** a- Eritrosit membran hastalıkları: - Hücre membranının çatısının bozulduğu durumlar; sferositoz, eliptositoz - Lipid sentezinin bozulduğu durumlar: Membran lesitininde selektif artış b- Eritrosit enzim defektleri: - Glikolitik enzimler; pürivat kinaz defekti, hekzokinaz defekti gibi - Heksoz monofosfat şantı enzimleri; G6PD, glutatyot sentetaz c- Hemoglobin sentez bozuklukları - Defektif globin sentezi; talasemi sendromları - Yapısal anormal globin sentezi (hemoglobinopatiler); orak hücreli anemi, unstable hemoglobinler **Kazanılmış:** Membran defekti; paroksismal noktürnal hemoglobinüri
Eritrositlerin ekstrensek anormallikleri	**a- Antikor nedenli** - İzohemaglütinin; transfüzyon reaksiyonları, eritroblastozis fötalis - Otoantikorlar; idiyopatik (primer), ilaçlara bağlı, SLE, malign neoplaziler, mikoplazma enfeksiyonları **b- Eritrositlerin mekanik travma ile yıkımı** - Mikroanjiyopatik hemolitik anemi; TTP, DİK - Kardiyak travma ile hemolitik anemi **c- Enfeksiyonlar;** Malarya **d- Kimyasal maddeler;** kurşun **e- Mononükleer fagositik hücrelerin sekestrasyonu;** hipersplenizm
Bozulmuş eritrosit üretimi	
a- Stem cell'in proliferasyon ve diferansiyasyonunda bozulma; aplastik anemi, pür eritiroid aplazi, renal yetmezlik anemisi, endokrin hastalıklardaki anemi **b- Eritroblastların proliferasyon ve matürasyonunda bozulma** - Defektif DNA sentezi; B12 ve folik asit eksikliği (megaloblastik anemi) - Defektif HB sentezi; defektif heme sentezi (demir eksikliği); defektif globin sentezi (talasemiler) - Bilinmeyen ya da multipl mekanizmalar; sideroblastik anemi, kronik enfeksiyon anemisi, miyelofitizik anemi. **c-Kemik iliğinin primer hematolojik neoplaziler ile yer değiştirmesi;** akut lösemi, miyelodisplastik sendrom gibi **d-Kemik iliği infiltrasyonu (miyelofitizik anemi);** metastatik neoplaziler, granülmatöz hastalıklar	

2. **Aşağıdaki hematolojik hastalıkların hangisinde splenomegali görülme olasılığı en düşüktür?** (Eylül 2003)

A) Hodgkin hastalığı
B) Orak hücreli anemi
C) Kronik lenfositik lösemi
D) Saçlı hücre (hairy cell) lösemisi
E) Polisitemia vera

Doğru cevap: B

Kanda bulunan bozuk şekilli eritrositler dalakta parçalandığı için splenomegali genellikle görülen bulgudur. Tersi istisnadır. Bu nedenle splenomegali ne zaman görülmez diye sık sık soru görüyoruz.

Orak hücreli anemide, başlangıçta çocuklarda hafif derecede splenomegali görülse de hastalık ilerledikçe **gelişen krizlere bağlı** olarak otosplenektomi görülür, dalak küçülür. Diğer hastalıklarda ise dalak genellikle belirgin derecede büyür.

3. **Aşağıdaki hastalıkların hangisinde dalakta küçülme ve fonksiyon bozuklukları görülebilir?** (Nisan 2009)

A) Otoimmün hemolitik anemi
B) Enfeksiyöz mononükleoz
C) Orak hücreli anemi
D) Romatoid artrit
E) Gaucher hastalığı

Doğru cevap: C

2. sorunun açıklamasına bakınız.

Romatoid artrit sinovyaya karşı T lenfositlerin saldırdığı bir **tip 4 hipersensitivite** reaksiyonudur. Dalak pek etkilenmez.

Gaucher hastalığı en sık görülen **lizozomal depo hastalığıdır**. Splenomegali olabilir.

Otoimmün hemolitik anemide dalakta yıkım olabileceği için **splenomegali** olabilir.

Enfeksiyöz mononükleozda klasik olarak hepatosplenomegali olur.

4. **Talasemi minörde görülmeyen bulgu aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 98)

A) Hipokrom anemi
B) MCV düşüklüğü
C) MCHC düşüklüğü
D) HbA_2 normalliği
E) Fe seviyesi normalliği

Doğru cevap: D

Talesemi konusunda major-minör ayırıcı tanısını bilmek önemlidir.

Talasemi, globin zinciri sentezinin yokluğu veya azalması ile karakterize **OR** geçen heterojen bir grup kalıtsal bozukluktur.

Talaseminin **heterozigot** şekline **talasemi minör, homozigot** şekline ise **talasemi major** denir. **Talasemi minör**de genellikle düşük düzeyde bir **mikrositik hipokromik anemi** vardır. Fe eksikliği anemisiyle benzerlik gösterir. Beta-talasemi minörün tanısı **hemoglobin elektroforezi** ile konur. **Azalmış HbA** (α_2, β_2)'ye ek olarak **HbA_2**($\alpha_2\gamma_2$) düzeyleri yükselmiş olarak bulunur.

Thalassemi minörde **HbA_2 artışı,** Talasemi majorda **HbF artışı** önemlidir.

5. **Aşağıdakilerden hangisinin fizyopatolojik temeli eritropoezin azalmasıyla ilişkili değildir?** (Eylül 2014 Orijinal)

A) İmmün hemolitik anemi
B) Kronik hastalık anemisi
C) Demir eksikliği anemisi
D) Megaloblastik anemi
E) Aplastik anemi

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdakilerden hangisi eritrositlerin yıkımında artışa bağlı gelişen bir anemi tipidir?** (Eylül 2014 BENZERİ)
>
> A) İmmün hemolitik anemi B) Kronik hastalık anemisi
> C) Demir eksikliği anemisi D) Megaloblastik anemi
> E) Aplastik anemi
>
> *Doğru cevap: A*

Anemi mekanizmalarını sorgulayan bir soru.

Anemilerin etyolojileri soru açısından önemlidir. Anemi sınıflaması detaylı olarak aşağıda verilmiştir.

Hemolitik anemide eritrositler parçalanırken şıklardaki diğer anemilerde yapım eksikliği vardır. Anemi sınıflaması detaylı olarak aşağıda verilmiştir.

- **KAN KAYBI NEDENLİ ANEMİLER**
  - **Akut:** Travma
    - **Kronik:** Gastrointestinal sistem veya genital yolla kayıp
- **HEMOLİTİK ANEMİLER**
  - **Eritrosit membran hastalıkları**
    - Herediter sferositoz, Herediter eliptositoz
  - **Eritrosit enzim defektleri**
    - Glikolitik enzim defektleri: Pürivat kinaz defekti, hekzokinaz defekti
    - Heksoz monofosfat şantı enzim defektleri: Glikoz 6 fosfat dehidrojenaz eksikliği, glutatyon sentetaz eksikliği
  - **Hemoglobin sentez bozuklukları**
    - Talasemi, orak hücreli anemi
  - **Kazanılmış Genetik Membran defekti**
    - Paroksismal noktürnal hemoglobinüri

- **Antikor aracılığı ile yıkımı**
  - Yenidoğanın hemolitik hastalığı, transfüzyon reaksiyonları, ilaç ile ilişkili, otoimmün hastalıklar
- **Eritrositlerin mekanik travma ile yıkımı**
  - Mikroanjiyopatik hemolitik anemi: Dissemine intravasküler koagülasyon, hemolitik üremik sendrom, Trombotik trombositopenik purpura
  - Defektif kardiyak kapak
  - Tekrarlayıcı fiziksel travma:
  - Karate, maraton koşma
- **Enfeksiyonlar**
  - Malarya, babesiyozis
- **Toksik ve Kimyasal maddeler**
  - Klastridiyum sepsisi, yılan zehri, kurşun zehirlenmesi
- **Mononükleer fagositik hücrelerin sekestrasyonu**
  - Hipersplenizm
- **Membran lipid anomalileri**
  - Abetalipoproteinemi, şiddetli karaciğer hastalığı

ERİTROSİT ÜRETİMİNDE AZALMAYA BAĞLI ANEMİLER

- **Kazanılmış Genetik Defekt:**
  - Kök hücre azalmasına neden olan genetik defektler: Fankoni anemisi, telomeraz eksikliği
  - Eritroblast matürasyonunu etkileyen genetik defekt: Talasemiler
- **Beslenme Eksikliği:**
  - DNA sentezini Etkileyen: B12 ve folik asit eksikiği
  - Hemoglobin sentezini etkileyen: Demir eksikliği
- **Eritropoetin eksikliği**
- **Progenitör hücrelerin immün aracılığı ile yok edilmesi**
  - Aplastik anemi, saf kırmızı hücre aplazisi
- **İnflamasyon aracılı demir birikimi**
  - Kronik hastalık anemisi
- **Primer hematolojik neoplaziler**
  - Akut Lösemi, miyelodisplazi, miyelodisplastik sendromlar
- **Kemik iliğinde yer kaplayan lezyonlar**
  - Metastatik kanser, granülomatöz lezyonlar
- **Eritrosit prekürsör enfeksiyonu**
  - Parvovirüs B19 enfeksiyonu
- **Bilinmeyen Mekanizmalar**
  - Endokrin hastalıklar, karaciğer hastalıkları

6. Aşağıdaki anemi tiplerinden hangisinde eritrositlerde makrositik, makroovalositik değişiklikler, nötrofillerde irileşme ve nükleuslarında hipersegmentasyon görülür? (Eylül - 2002)

A) Orak hücreli anemi **B)** Talasemi minör
C) Megaloblastik anemi **D)** Demir eksikliği anemisi
E) Herediter sferositozis

Doğru cevap: C

Megaloblastik aneminin çok sayıda nedeni olduğu için hem bu tabloya yol açmayan sebep, hem de B12 ya da folik asit eksikliğinin ayırıcı tanısı açısından sık sık sorulur.

Megaloblastik aneminin tipleri

1. Vitamin B_{12} eksikliği

A) Pernisiyöz anemi (PA) (vit B_{12} eksikliğinin en sık nedenidir).

- Vitamin B eksikliği megaloblastik aneminin en sık şeklidir.
- **Laboratuvar bulguları:**
  - a) Pansitopeni, hipersegmente **(periferik yaymada ilk bulgu)** nötrofiller ve kemik iliğinin megaloblastik hiperplazisi (tüm megaloblastik anemiler için karakteristik bulgular); inefektif eritropoez, LDH düzeyi ↑
  - b) Diğer durumlarda nadiren bulunan anti -intrensek faktör antikorları; anti - paryetal hücre antikorları başka durumlarda da görülebilir fakat pernisiyöz anemide daha sıktır.
  - c) Azalan vitamin B emiliminin intrensek faktör ile düzeltilebilmesiyle karakterize anormal Schilling testi.

B) Vitamin B_{12} eksikliği megaloblastik anemisinin diğer şekilleri

Vitamin B_{12} eksikliğine yol açan bir dizi başka mekanizmadan da pernisiyöz anemi benzeri bir hastalık oluşabilir

1) **Total mide rezeksiyonu;** intrensek faktör mide fundusunda üretilir.
2) **Distal ileum hastalıkları;** intrensek faktör - vitamin B_{12} kompleksi distal ileumda emilir.
3) Katı vejeteryan diyet uygulaması; vitamin B_{12} sadece hayvansal gıdalarda bulunur.
4) İntestinal emilim bozukluğu sendromları,
5) **Kör loop. sendromu;** cerrahi olarak oluşturulan kör luplarda aşırı bakteri üremesi vitamin B_{12} azalmasına yol açabilir.
6) **Gen iş spektrumlu antibiyotik tedavisi;** aşırı intestinal bakteri gelişimiyle vitamin B12 eksikliğine yol açabilir.
7) **Diphylobothrium latum infestasyonu;** bu dev balık şeridi tatlı su balıklarıyla insana bulaşır, barsaklarda yerleşir ve vitamin B_{12} eksikliğine neden olur.

2. Folik asit eksikliği

Folik asit eksikliği megaloblastik anemisi çok çeşitli mekanizmalarla gelişebilir.

A) Diyette şiddetli eksiklik (en çok kronik alkoliklerde ve diyet uygulayanlarda görülür)

B) Gebelik (fötüsün ilave ihtiyaçları ve annenin sınırda diyetinin biraraya gelmesiyle).

C) İntestinal emilim bozukluğu:

1) Tropikal ve non tropikal Sprue,

2) Giardia lamblia enfeksiyonu,

3) **Dilantin (fenitoin)** veya **doğum kontrol hapı kullanımı,**

4) Kanser için **folik asit antagonisti kemoterapisi** (metotreksat vs),

5) **Nisbi folat eksikliği** (hemolitik anemide dengeleyici eritropoetin artışı nedeniyle ihtiyaç artışı).

Soruda klasik megaloblastik anemi tarifi yapılmış!!!

7. Aşağıdaki durumlardan hangisi megaloblastik anemiye <u>yol açmaz</u>? (Eylül - 2007)

A) Talasemi **B)** Malabsorpsiyon
C) Gebelik **D)** Hemodiyaliz
E) Metotreksat kullanımı

Doğru cevap: A

6. sorunun açıklamasına bakınız.

Talasemi, hemoglobini oluşturan α veya üş **zincirlerinde sentezin azalması** ya da **tamamen kaybı** ile karakterize herediter bir hastalıktır (hipokromi, MCHC dük). Hastada **retikülositoz** ve **kemik iliği hiperplazisi** de görülebilir.

8. Aşağıdakilerden hangisi megaloblastik aneminin nedenlerinden biri <u>değildir</u>? (Nisan 2006)

A) Beslenme bozukluğu
B) Alkolizm
C) İleri evre kanserler
D) Gastrointestinal kanama
E) Gebelik

Doğru cevap: D

6. sorunun açıklamasına bakınız.

9. Gastrektomi sonrası hücrede DNA sentez bozukluğu sonucu ortaya çıkan anemi tipi aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2005)

A) Aplastik anemi
B) Megaloblastik anemi
C) Kronik hastalık anemisi
D) Orak hücreli anemi
E) Demir eksikliği anemisi

Doğru cevap: B

Gastrektomili hastalarda midenin **corpus** kısmında bulunan **pariyetal hücrelerin** salgıladığı **intrinsik faktör** azalacağından ince bağırsakta emilimi için **intrinsik faktöre ihtiyacı olan B12 vitamini emilemez.** Sonuçta kemik iliğinde **megaloblast** adını alan sitoplazması olgun, nükleusları iri ve matürleşmemiş hücrelerle **megaloblastik anemi** ortaya çıkar.

LDH en fazla pernisiyöz anemi de artar.

Immersland Grasberg sendromunda problem **cubilin** eksikliğidir.

10. Demir eksikliği anemisinin, aşağıdaki durumlardan hangisi ile doğrudan ilişkili olarak ortaya çıkması <u>beklenmez</u>? (Eylül 2004)

A) Akciğer tüberkülozu
B) Gastrektomi
C) Gluten sensivitesine bağlı kronik ishal
D) Mide karsinomu
E) Gebelik

Doğru cevap: A

Demir eksikliği anemisi dünyada çok sık görülen bir anemi tipidir, bu nedenle etyolojik faktörlerini bilmek çok önemlidir.

Anemi şu sebeplere bağlıdır:

Düşük diyet alımı; tek başına nadirdir.

Malabsorbsiyon; Sprue ve Çölyak hastalığıyla birlikte ya da gastrektomiyi takiben meydana gelir.

Artmış ihtiyaç; gebelik ve bebeklikte görülür.

Kronik kan kaybı; batı dünyasında demir eksikliği anemisinin en önemli nedenidir.

11. Aplastik anemide aşağıdakilerden hangisinin görülme olasılığı <u>en düşüktür</u>? (Nisan 2003)

A) Splenomegali **B)** Nötropeni
C) Trombositopeni **D)** Retikülositopeni
E) Hiposelüler kemik iliği

Doğru cevap: A

Splenomegalinin görülmediği anemi tipleri genellikle istisnadır. Bu nedenle bilinmesi gereklidir.

Aplastik anemi, pansitopeni yapar.Trombosit (ekimoz, peteşi), eritrosit (normokromik, normositik anemi bulguları) ve granülositler de (sık enfeksiyon) baskılanma vardır ve kemik iliği hiposelülerdir.

Aplastik anemide en sık görülen erken semptom kanamadır. Dalak büyümez.Dalak büyükse aplastik anemi tanısı kuşkuyla karşılanmalıdır. **Retikülositoz yoktur.**

Aplastik aneminin miyelodisplastik sendromlardan ve alösemik lösemiden ayrımı önemlidir.Her iki durumda da pansitopeni sıktır.Ancak aplastik anemide ilik **hiposelülerdir**, miyelodisplazide ve lösemide ise normal olmayan ve olgunlaşmamış miyeloid hücrelerle

doludur.İdyopatik tipte prognoz kötüdür.Gençlerde kemik iliği nakli, yaşlılarda antitimosit globulinle yapılan tedavi faydalıdır.Lenfadenopati yoktur.

Vakaların çoğu **idyopatik**tir Bir kısmında **tüm vücut ışınlaması, miyelotoksik ilaçlar (benzen, kloramfenikol, alkilleyici ajanlar, antimetabolitler, HCV, EBV, CMV, Herpes zoster virüsü**rol oynar

Tablo: Eritrosit büyüklüğüne göre yapılmış anemi sınıfandırması

Mikrositik anemiler (MCV < 80 fL)	Normositik anemiler (MCV = 80 - 100 fL)	Makrositik anemiler (MCV > 100 fL)
1. Demir Eksikliği Anemisi 2. Kronik Hastalık Anemisi 3. Thalessemia 4. Sideroblastik Anemi 5. Kurşun zehirlenmesi 6. Pridoksin eksikliği 7. Bakır eksikliği	1. Tüm anemilerin erken dönemi 2. Kronik Hastalık Anemisi (mikrositik de olabilir) 3. Eritropoetin Yetmezliği 4. Stem Hücre Hastalıkları 5. Miyelofitizik Anemiler 6. Endokrin Anemiler 7. Disproteinemiler	Megaloblastik Kİ gösterenler 1. B_{12} 2. Folat eksikliği Nonmegaloblastik, Makrositer anemiler 1. Miyelodisplastik sendrom 2. Karaciğer Hastalıkları 3. Hipotiroidi 4. Hemolitik Anemiler

LÖKOSİTLERİN TÜMÖRLERİ-NON-HODGKİN LENFOMALAR

1. **KLL'ye morfolojik, fenotipik ve genotipik olarak en çok benzerlik gösteren lenfoma tipi aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2000)

   A) Hodgkin lenfoma
   B) Mycosis fungoides
   C) Kronik miyelositer lösemi
   D) Küçük hücreli lenfositik lenfoma
   E) Akut miyelositer lösemi

Doğru cevap: D

Non-Hodgkin lenfoma konusunda en çok sorulan sorulardan biri KLL'dir. Özellikle lösemi-lenfoma ilişkisi bu tümörde çok fazla olduğundan bu benzerlik çok sorulur.

Kronik Lenfositik Lösemi - Küçük lenfositik lenfoma:

Hücreleri matüre yakın prolenfosit morfolojisinde olduğu için diffüz yayılım paterni yapmasına rağmen iyi diferansiye bir lenfomadır; dolayısıyla low grade'dir. Mitoz nadirdir ama aralarda proliferasyon merkezleri izlenir. %90' ı B hücre kökenlidir.

Yaşlılarda daha sıktır (60 yaş civarı erkeklerde). Pek çok olguda tümör hücreleri kana geçerler ve kronik lenfoid lösemi (KLL) benzeri tablo oluştururlar.

Bu iki hastalık lenfosit sayısına bakılarak ayrılır (4000 üzeri KLL). Yaygın lenf nodu tutulumunun yanı sıra ekstranodal tutulumun daha düşük oran ve şidette olması beklenir.

Morfoloji:

- Lenf nodları diffüz olarak 6-12 µm çapındaki **küçük lenfositlerle** doludur.
- Aktive olmuş daha geniş lenfositlerin oluşturduğu tam olmayan lenfoid agregatlar proliferasyon merkezi olarak geçer. Bu merkezler mitotik olarak aktif hücrelerden oluşur.
- **Proliferasyon merkezleri** KLL/SLL için patognomoniktir. Buradaki küçük lenfositlerin sitoplazmaları çok azdır.
- Bu hücreler aspirasyon sorasında bozulabilir ve **smudge cell (basket - leke hücreler)** olarak adlandırılırlar.
- REAL sınıflamasına göre **B hücreli** bir lenfomadır.
- Lösemi ve lenfomada B hücreleri **CD19, CD20 ve CD5** pozitiftir.

Olguların %15-30'u prolenfositik transformasyon ile diffüz büyük B hücreli lenfomaya döner, bu **Richter sendromu** olarak adlandırılır.

Translokasyonlar çok nadirdir. Özellikle 11q, 13q ve 17 p delesyonları ve trizomi 12 genetik anomali olarak saptanabilir.

Waldenström makroglobülinemisi ile karışabilir.

Periferik yaymada absolut lenfosit görülür.

Kötü prognoz kriterleri:

- **11 q, 17 p delesyonu**
- **Somatik hipermutasyon yokluğu**
- **ZAP-70 protein ekspresyonu**
- **Richter sendromu dönüşümü**

ALL ile kliniği benzer olan lenfoma → lenfoblastik lenfoma

Hodgkin lenfoma; CD15 ve 30 pozitif, Reed Sternberg hücrelerinden oluşan bir lenfoma tipidir.

Mycosis fungoides, derinin primer CD4 pozitif T hücreli lenfomasıdır.

Kronik miyelositik lösemi ve akut miyelositik lösemi lenfoid değil miyeloid serinin bir malignitesidir, KLL ile karışmaz.

2. **Yaygın lenfadenopati ve hepatosplenomegali ile periferik kanda absolut lenfositozu olan altmış yaşındaki bir hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2002)

   A) Kronik miyelositik lösemi
   B) Akut miyelositik lösemi
   C) Kronik lenfositik lösemi
   D) Hodgkin lenfoma
   E) Büyük hücreli lenfositik lenfoma

Doğru cevap: C

KLL'nin tipik klinik bulgusu ile ilgili bir soru.

Tüm lösemiler içinde en sinsi ve yavaş gidişli lösemi tipi olan **KLL,** batı ülkelerindeki lösemilerin % 30'unu oluşturur. **Genelde tanı rastlantısal olarak periferik lenfositler ile konur.**

Tipik olarak 50 yaşından daha büyük kişilerde ortaya çıkar. % 95'ten fazlası **B hücre** kökenlidir. Tümör hücreleri, bütün B hücreleri gibi CD 19 ve CD 20 antijenlerini içerirken **periferik B hücrelerin**den farklı olarak **T hücre markırı olan CD 5 pozitifliği** de gösterir. Lösemik B hücreleri antijenik uyarıya cevapsız olduğu için çoğu olguda **hipogamaglobulinemi** görülür. % 15 olguda otolog eritrositlere karşı antikor gelişimine bağlı olarak hemolitik anemi görülür. % 50 hastada **trizomi 12** saptanır. Bu **kötü prognoz**la birliktedir.

Bakteriyel enfeksiyona eğilim artar. **Jeneralize lenfadenopati ve hepatosplenomegali** vardır. Periferik kanda mutlak lenfositoz saptanır. **KML'den farklı olarak blast krizi ile akut lösemiye dönüşüm nadiren görülür.** Çoğu olgu 10 yıldan fazla yaşar.

- **Folliküler lenfomada t(14;18)** sonucu **bcl - 2 overekspresyonu** vardır.
- **Diffüz büyük hücreli lenfoma, erişkinlerin en sık görülen non - Hodgkin lenfomasıdır,** aynı zamanda ekstranodal lenfomaların **en sık** görülenidir. AIDS ve immün yetmezliklerde en sık görülen lenfoma türüdür.
- **Lenfoblastik lenfoma ise** çocukluk çağının en sık görülen tipidir (% 40), **Burkitt ise % 30 görülme** oranıyla ikinci sıklıktadır. T - ALL ile yakından ilişkilidir. 20 yaş altı erkeklerde sıktır. % 50 - 70 mediyasten tutulumu vardır.

3. Germinal merkez B hücrelerinden köken alan non-Hodgkin lenfoma aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2016 Orijinal)

A) Mantle hücreli lenfoma
B) Mikozis fungoides
C) Lenfoblastik lenfoma
D) Foliküler lenfoma
E) Küçük lenfosittik lenfoma

Doğru cevap: D

Bu TUS sınavının en kolay sorularından biri, zaten cevabı sorunun içinde saklı.

Germinal merkez (ya da folikül merkezi) kökenli lenfomalar dendiğinde öncelikle **foliküler lenfoma olmak üzere Hodgkin ve Burkitt lenfoma akla gelmeldir ki** soru bunlar içinden en kolayını yani foliküler lenfomayı seçenek olarak vermiş. Ayrıca **t(14;18)** olması ve iyi diferansiye olması diğer ipuçları.

Mantle hücreli lenfoma, mantle zondan; **mikozis fungoides** deriden, **lenfoblastik lenfoma** sıklıkla timustan ve **küçük hücreli lenfositik lenfoma** kemik iliğini yeni terk etmiş lenfositlerden kaynaklanır.

Foliküler lenfoma ipuçları:

- Foliküler yapı oluşturmaları tipik olduğundan **iyi differansiye** bir paterni var kabul edilir.
- **B hücrelidir.**
- Neoplastik B lenfositler normal B lenfositler gibi **CD 19, CD 20, CD 10, yüzey Ig ve BCL6 eksprese ederler. CD5 (-)** (KLL ve mantle hücreli lenfoma CD 5 (+)). Normal foliküler hücrelerden BCL-2 (+) olmalarıyla ayrılır.
- Germinal merkezden gelişir.
- **t(14;18) ile karakterize, bcl-2'nin aşırı ekspresyonu tipiktir.**

Foliküler Hiperplazi-Foliküler Lenfoma Ayrımı (Foliküler hiperplazide olan, lenfomada olmayanlar):

- Tingible body makrofajlar var,
- Mitoz sık (Ki-67 çoğalan hücreleri gösterir),
- Mantle zone var,
- Germinal merkezde polarite var (Sentrosit ve sentroblast),
- T (14;18) yok, Bcl-2 gen ekspresyonu yok

4. Reaktif germinal merkezler çevresindeki küçük lenfoid hücrelerin proliferasyonu ve t(11; 14) translokasyonu ile karakterize matür B hücreli lenfoma aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2010)

A) Küçük lenfositik lenfoma B) Marjinal zon lenfoması
C) Foliküler lenfoma D) Burkitt lenfoma
E) Mantle hücreli lenfoma

Doğru cevap: E

Kromozomal mutasyonlar ve bunlarla ilişkili lenfomalar her zaman sorulmaya adaydırlar, hele hele spesifik bir mutasyon doğrudan bir hastalığa işaret ediyorsa...

t(11,14) bulunması ve özellikle de **cyclin D1** gen aşırı ekspresyonu görülmesi **mantle hücreli lenfomanın** hemen hemen en spesifik özelliğidir. **"Germinal merkezler çevresindeki küçük lenfoid hücreler"** ifadesi de ön planda mantle hücreli lenfomaları ve marjinal zon lenfomaları düşündürür. Çünkü bu alanlar, reaktif bir lenfoid folikülde germinal merkezin çevresinde bulunan alanlardır ve küçük lenfositler içerirler. Burada **t(11,14) translokasyonu** bulunması, cevabı mantle zon lenfoma yapmaktadır.

Küçük lenfositik lenfoma, genellikle yaşlılarda görülen, **matür prolenfosit** formasyonundaki hücrelerden oluşan, **B hücre kökenli**, difüz yayılım yapan bir lenfomadır. Pek çok olguda malign hücreler kana geçer ve kronik lenfositik lösemi benzeri tablo oluşturur.

Foliküler lenfoma; iyi diferansiye, üç alt gruptan olu-şan, B hücre kökenli bir lenfoma tipidir. Genellikle yaşlılarda görülür, **jeneralize lenfadenopati,** düşük mitoz hızına sahip, **t(14,18)** ve **bcl - 2** aşırı

ekspresyonuyla karakterize bir lenfomadır.

Burkitt lenfoma; EBV ile ilişkili ya da sporadik olarak ortaya çıkabilen, **B hücre** kökenli, küçük, yuvarlak, **çentiksiz çekirdekli** hücrelerden oluşan bir lenfoma tipidir. Sıklıkla çocukları ve genç erişkinleri etkiler. Tipik olarak **t(8,14)** görülür.

- **t (11,14) sonucu siklin D mutasyonu...** Mantle zone lenfoma
- **Siklin D translokasyonu...** Mantle cell lenfoma

5. Aşağıdaki lenfomalardan hangisi, immünohisto kimyasal olarak siklin D1 pozitifliği gösterir? (Nisan 2012)

A) Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma
B) Marjinal zon lenfoma
C) Burkitt lenfoma
D) Mantle hücreli lenfoma
E) Anaplastik büyük hücreli lenfoma

Doğru cevap: D

Lenfomaların genetik yatkınlıklarını sorgulayan bir soru!

4. sorunun açıklamasına bakınız.

Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma nazofarenkse yerleşen, organlarda iskemik nekroza neden olabilen ve EBV ile ilişkili bir lenfomadır.

Marjinal zon lenfoma lenf nodu,dalak ve ekstranodal bölgelerden ortaya çıkabilir. Eğer mukozalardan ortaya çıkarsa mukoza assosiated lenfoid tümör (MALT) denir Mide MALTOmalarında **en sık t (11;14)** izlenir. Ayrıca mide maltomalarında **BCL10 ve MALT1 mutasyonu vardır.**

Burkitt lenfoma cocukta sık görülür. Kötü prognozludur ve **t(8;14)** görülür.

Anaplastik büyük hücreli lenfomada ALK gen mutasyonu vardır.

- **Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma:** CD 30 (+)'liği kuraldır.
- **Büyük Granüler Lenfositik Lösemi:** STAT-3 mutasyonu vardır.
- **Hairy cell lösemi:** Anneksin A1 (+)'tir. BRAF mutasyonu vardır.

Mantle hücreli lenfoma ipuçları:

- Tümör hücreleri **mantle zonunda bulunan B lenfositleriyle aynıdır**. Buradaki büyük hücreler sentroblastlara benzer, proliferasyon merkezleri yoktur ve bu özellikler foliküler lenfoma ve SLL/KLL den ayırıcıdır.
- Yaşlılarda **(6-7. dekadda erkekler)** görülür.
- Lenf nodlarının yanı sıra yaygın kemik iliği, dalak, karaciğer tutulumu yapan saldırgan bir lenfomadır.
- **CD 19, CD 20 (+)'tir.** KLL/SLL'den ayırım için bu lenfoma **CD 5 (+)** ve CD 23 (-)'tir.
- **Siklin D mutasyonu ve t(11;14) görülür** (14. kromozomda IgH ve 11. kromozomda siklin D1).
- **GİS mukozası tutulumu poliplere benzer.** Diğer lenfomalarda da bu görünüm olabilse de en çok bu lenfomada meydana gelir.

6. İnsan Herpes virus 8 aşağıdaki lenfoma tiplerinden hangisinin gelişiminde rol oynar? (Eylül 2011)

A) Primer efüzyon
B) Afrika tipi Burkitt
C) Lenfoplazmasitik
D) Marjinal zon
E) Mikozis fungoides

Doğru cevap: A

Soruda HHV-8'in neden olduğu lenfoma sorulmaktadır. Cevaplarda Kaposi sarkomu da verilebilir, aman dikkat Kaposi bir lenfoma değildir!!!

HHV-8; Kaposi sarkomu, primer effüzyon lenfoması (serozal zarların lenfoması), Castleman hastalığı yapar.

Afrika tipi Burkitt lenfoma'sının etkeni EBV'dir

Lenfoplazmositik lenfoma (Waldenström makrogloblunemisi) bir plazma hücre diskrazidir. İleri yaşta hiperviskosite ile giden bir hastalıktır. Mikrobiyal etkeni yoktur.

Marjinal zone lenfoma kronik inflamasyon olan yerlerden gelişir, yayılmayı sevmez. **MALToma bu lenfomara örnektir.** H.pylori neden olabilir.

Mikozis fungoides derinin T hücreli lenfomasıdır. Bir etken izole edilememiştir.

- **Kaposi sarkomunda etken** HHV-8, endotelden köken alır, intermediate grade tümör
- **HHV-8 makanizması...** TAT mutasyonu

7. Mediastende kitle saptanan 25 yaşındaki erkek hastada, aşağıda veilen lenfoma tiplerinden hangisi <u>öncelikle</u> düşünülmelidir? (Nisan 2012)

A) Küçük lenfositik lenfoma
B) Foliküler lenfoma
C) Mantle hücreli lenfoma
D) Lenfoblastik lenfoma
E) Burkitt lenfoma

Doğru cevap: D

Lenfomaları yerleşim yerleriyle ayırt etmeyi amaçlayan bir soru.

Lenfoblastik lenfomanın T hücreli varyantları **timustan (mediasten)** köken alır. Çocukta ve genç erişkinlerde sık görülür.

Küçük lenfositik lenfoma zaten ileri yaşta görülür. Hepato-splenomegali ve lenfadenopati ile karakterizedir.

Folliküler lenfoma ekstranodal yerleşmeyi sevmez. Ayrıca erişkinlerde görülür.

Mantle hücreli lenfoma, erişkinlerde görülen yaygın lenfadenopati, hepatosplenomegali ile gelen bir hastalıktır.

Burkitt lenfoma ön planda çocukluk çağında görülen, ekstranodal tutulum ile çene kemiği ya da batın kitlesi yapmayı seven bir hastalıktır.

- **Diffüz tutulum oluşturmasına rağmen iyi diferansiye, low grade olan B hücre kökenli lenfoma...** Küçük hücreli lenfositik lenfoma
- Hodgkin lenfoma sıklıkla servikal lenf nodundan başlar, olay yerindeki komşu lenf nodlarına uzun bir süre sonunda simetrik Ikarşı taraf lenf nodlarına ve sın aşamada kemik iliği, dalak ve karaciğer gibi hemapoetik organlara yayılır.
- **Lenfoblastik lenfoma kimde daha sık görülür...** 20 yaş altı erkekler.

8.

I. Blastik hücre
II. Endotel hücresi
III. Makrofaj
IV. T hücresi
V. Epitel hücresi

Burkitt lenfomada tümöre mikroskobik olarak yıldızlı gökyüzü görüntüsü kazandıran hücreler yukarıdakilerden hangisidir? (Nisan 97)

A) I ve II
B) I ve III
C) II ve III
D) III ve IV
E) IV ve V

Doğru cevap: B

TUS'un gediklisi olan Burkitt lenfomanın kelime kelime her özelliğinin bilinmesi, TUS'a giren her hekim için bir zorunluluktur.

Burkitt lenfoma (küçük bölünmemiş lenfoma) histopatolojisinde,, hücreler küçük lenfositle immünoblast arası; belirgin nükleolus; yüksek mitotik hız vardır. İmmünofenotipi ise, B hücreleri oluşturur. Burkitt lenfoma morfolojisinde bulunan blastik hücreler ve makrofajlar "**yıldızlı gökyüzü görüntüsü**" oluştururlar.

Burkitt Lenfoma ipuçları:

- Yıldızlı gökyüzü manzarası tipik olarak izlenir (Bu görünümü **blastlar** ve **makrofajlar** oluşturur). Hücrelerin sitoplazması bazofilik lipid yüklü vakuoller içerirler.
- Normal lenfositler gibi küçük ve yuvarlak gözükmelerine rağmen **çentiksiz çekirdeklidir ve mavi yuvarlak hücreli tümörler grubunda** da ele alınabilir.
- **Yüksek apoptotik indekse sahiptir. B hücreli tümördür.**
- Sıklıkla **çocukları ve genç erişkinleri** etkiler. Nadiren lenf nodlarından kaynaklanır.
- Çoğu tümör ekstranodal bölgelerden başlar.
- Afrika tipinde sıklıkla **çene ve mandibula** tutulumu sık izlenirken, USA ve ülkemizde (sporadik tip) **batın tutulumu** (bağırsak, retroperiton ve overler) ön plandadır.
- **Yüksek grade** tümörlerdir. Kemoterapi ile uzun sürvi %50 civarındadır.
- Yarılanma ömrü çok kısa olan insan tümörlerindendir.
- Tümör lizis sendromu ve **L3 blastlar görülür.**
- Tüm Burkitt lenfomalar **immünoglobulin ağır zincir geni ile 8. kromozom** üzerinde bulunan **MYC geni** translokasyonu ile ilişkilidir **(t(8;14))**.

9. **İmmünoglobulin ağır zincir geni ile c - myc geninin translokasyonu sonucu ortaya çıkan t(8;14) aşağıdaki lenfomalardan hangisinin gelişiminde rol oynar?** (Eylül 2009)

A) Burkitt lenfoma
B) Foliküler lenfoma
C) Anaplastik büyük hücreli lenfoma
D) Hodgkin lenfoma
E) Akut lenfoblastik lenfoma

Doğru cevap: A

Yine bir nokta atışı var: t(8;14). Bu kadar spesifik bir ipucu verilince başka detay okumaya gerek kalmıyor.

Doğru cevap **Burkitt lenfomas**ıdır. Burkitt Lenfoma, **B hücre** kökenli, çocukluk çağının **high grade** bir lenfomasıdır. Tipik olarak **t(8,14)** translokasyonu sonucunda **c - myc** geni mutasyonu ile ortaya çıkar.

Foliküler lenfoma, T (14,18) ile karakterize **Bcl - 2** overekspresyonu sonucu oluşur.

Büyük hücreli lenfomalar, AIDS li ya da diğer immünsupresif hastalarda **EBV** kökenli olan tümörlerdir.

Hodgkin Lenfoma, Reed Sternberg hücreleri tarafından oluşturulan bir lenfoid neoplazisidir.

Akut lenfoblastik lenfoma, **t (4,11)** ya da **t (9,22)** sonucu ortaya çıkmaktadır.

10. **Aşağıdaki neoplazmlardan hangisi immünoglobulinlerin genlerini içeren kromozom parçacıklarının translokasyonu ile ilişkilidir?** (Nisan 2006)

A) İnsan T hücreli lösemisi
B) Helikobakter pylori'ye bağlı mide lenfoması
C) Foliküler lenfoma
D) Burkitt lenfoması
E) Mantle hücreli lenfoma

Doğru cevap: D

8. sorunun açıklamasına bakınız.

Burkitt lenfoma t(8;14) ile, mide lenfoması t(11;18) ile, foliküler lenfoma t(14;18) ile, Mantle hücreli lenfoma t(11;14) ile karakterizedir.

11. Beş yaşında bir erkek çocuk hızla karın şişliği nedeniyle getiriliyor. Yapılan fizik muayenede yaygın asit ve ileoçekal kitle saptanıyor. Asit sıvısının incelenmesinde vakuollü sitoplazmalı immatür hücreler görülüyor ve immün fenotipleme ile bu hücrelerin B hücre fenotipi taşıdıkları belirleniyor.

Bu çocuk için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2008)

A) Burkitt lenfoma
B) Lenfoblastik lenfoma
C) Anaplastik büyük hücreli lenfoma
D) Hodgkin lenfoma
E) Folliküler lenfoma

Doğru cevap: A

Soruda hangi lenfomanın kimde, hangi yaşta ve nerede ortaya çıktığını sorgulanmaktadır!!!

Soruda üç tane non - Hodgkin tipi sayılmaktadır. **İlioçekal bölge** demek ekstranodal lenfoma demektir. Sorudaki hasta, **çocuk yaşta** olunca, **çocukluk çağının ekstranodal lenfoması deyince akla ilk ve tek gelen Burkitt lenfomadır.** B lenfositlerinden köken alan bu lenfomanın, Amerika tipinde batın başlangıcı ve en sık olarak da **ilioçekal** başlangıç tipiktir.

8. sorunun açıklamasına bakınız.

Lenfoblastik lenfoma, genç erişkinlerin hastalığıdır ve tipik olarak **mediyastinal tutulum** yapar.

Anaplastik büyük hücreli lenfoma, çocuklarda ve genç erişkinlerde ortaya çıkar ve sıklıkla yumuşak dokudan ortaya çıkar ve diğer T hücreli lenfomaların aksine prognoz daha iyidir.

Hodgkin hastalığı, genç-yaşlılarda çıkabilen, ekstranodal başlangıçlı değil, servikal bölge lenf nodlarını tutan lenfomadır. Öncelikle hastalık ekstranodal başladığı için non - Hodgkin lenfomadır. Dolayısıyla cevap Hodgkin lenfoma olamaz.

Foliküler lenfoma, yaşlılarda sık görülen, jeneralze LAP, hepatosplenomegali kliniği ile gelen, iyi diferansiye bir lenfoma tipidir.

12. Aşağıdakilerden hangisi çocukluk çağı Hodgkin dışı lenfomaların sık görülen özelliklerinden biri değildir? (Nisan 2003)

A) Santral sinir sistemi tutulumu
B) Gonad (testis/over) tutulumu
C) Ekstranodal yerleşim
D) Lösemik dönüşüm
E) Düşük dereceli olması

Doğru cevap: E

Non-hodgkin lenfomalar, çocukluk döneminde daha yüksek grade'li olma ve daha agresif seyir eğilimlidir.

Çocukluk çağı NHL lenfomaları genellikle **yüksek gradelidirler** (derece). Ekstranodal yerleşim, Düşük gradeli olanlar daha çok yaşlı hastalarda görülen **NHL** tipleridir. Dolayısıyla çocukluk döneminde ekstranodal tutulum, lösemik dönüşüm sık görülen NHL özellikleridir.

13. Ekstranodal yerleşimli B lenfosit kökenli Non - Hodgkin lenfomalar aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2000)

A) Anaplastik büyük hücreli lenfoma
B) Enteropati ile ilişkili ince bağırsak lenfoması
C) Lethal midline granülom
D) MALToma
E) Mycosis Fungoides

Doğru cevap: D

Bir grup sorusu. 4 adet T, 1 adet B hücreli lenfomanın birbirinden ayrımı soruluyor. Bu tür soruları çok sık görüyoruz. Bu nedenle hangi lenfomanın hangi hücreden geliştiğini bilmek zorundayız.

MALToma, B hücreli ve mukoza ilişkili lenfoid dokudan (MALT) kaynaklanan bir lenfomadır. Midede % 55 - 60, ince barsak % 25 - 30 ve kolon % 20 - 25 oranında etkilenir. **Kronik mukozal lenfoid aktivasyon** ve **H.pylori** ile ilişkilidir. En sık görülen translokasyon t(11;18)dir.

Anaplastik büyük hücreli lenfoma, çocuklarda ve genç erişkinlerde görülen ve sıklıkla yumuşak dokudan ortaya çıkan T hücreli bir lenfomadır.

Sprue ile ilişkili lenfoma, uzun süren malabsorbsiyon hastalığından sonra 30 - 40 yaşlarında, gelişir.**T hücreli** ve prognozu kötüdür.

Çölyak hastalığına sekonder gelişen lenfoma **T hücre kökenlidir** ve prognozu kötüdür.

Lethal midline granülom (Ekstranodal NK/T Hücreli Lenfoma), EBV ile ilişkili, nazofarenks kitlesi ile gelen, kötü prognozlu bir lenfoma tipidir.

Mycosis fungoides, derinin primer T hücreli lenfomasıdır.

Maltoma, marginal lenfomanın bir varyantı olarak kabul ediliyor. Bu da REAL sınıflamasına göre bir B hücreli lenfoma tipidir.

14. Ekstranodal T hücre neoplazisi aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 99)

A) MALToma
B) Hodgkin Lenfoma
C) Mantle hücreli lenfoma
D) Mikozis Fungoides
E) Foliküler lenfoma

Doğru cevap: D

Çok sayıda B hücreli lenfomanın yanında daha az sayıda bulunan T hücreli lenfomalar, bu tür bir gruplama sorusunda sıklıkla sorulur.

Mycozis Fungoides, Periferik **CD4+ T - lenfositlerin** tümörü olup **derinin** tutulması ile karakterizedir.Bu nedenle kutanöz **T - hücreli lenfoma** da denir. **Yama - plak ve nodül** evrelerinden geçer. Klasik olarak **Sezary - Lustner** hücreleri denilen, **serebriform nükleuslu** lenfositlerden oluşur.

MALToma, ekstranodal tutulumlu B hücreli bir NHL tipidir.

Hodgkin lenfoma, CD15 ve CD 30 pozitif olan "Reed-Sternberg" hücrelerinden oluşan bir lenfoma tipidir.

Mantle hücreli lenfoma, yaşlılarda görülen, B hücre kökenli, nodal ve ekstranodal tutulum ile gelen bir lenfoma tipidir.

Foliküler lenfoma, yaşlılarda sık görülen, B hücre kökenli, jeneralize LAP, hepatosplenomegali kliniği ile gelen, iyi diferansiye bir lenfoma tipidir.

15. Patogenezinde HTLV-I'in rol oynadığı lenfoproliferatif hastalık aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2001)

A) Erişkin T hücreli lenfoma
B) Mycosis fungoides
C) MALToma
D) Folliküler lenfoma
E) Lenfoblastik lenfoma

Doğru cevap: A

Viral onkogenez konusunun önemli elemaanlarından bir de HTLV-1 virüsüdür. RNA kaynaklı olması ve onkojenik olması basilica soru kalıplarıdır.

Erişkin T hücreli lösemi/lenfomanın etkeni **HTLV - 1 virüsüdür.** Lösemik hücreler **yonca şeklinde nükleusa** sahiptir ve yüksek miktarda **interlökin 2** içerir. **Çok agresif tümörlerdir.**

Hiperkalsemi görülür, ortalama survi 8 aydır.

Mycosis fungoides, MALToma, foliküler lenfoma ve lenfoblastik lenfomada viral etyoloji gösterilememiştir.

DİKKAT: HTLV - II → Hairy cell lösemi

16.

I. "Hairy cell" lösemi
II. Büyük granüler lenfositik lösemi
III. Kronik lenfositik lösemi

Yukarıdaki lösemi türlerinden hangileri periferal T hücrelerinden köken alır? (Şubat 2018 Orjinal)

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) I ve II
D) I ve III
E) II ve III

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki lenfoma türlerinden hangisi matür B hücrelerinden köken almaz? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) Mantle hücreli lenfoma
B) Anaplastik büyük hücreli lenfoma
C) Ekstranodal marjinal zon lenfoma
D) Foliküler lenfoma
E) Küçük lenfositik lenfoma

Doğru cevap: B

Non-Hodgkin lenfoma ve lösemi türleri immatür/matür B lenfositler ya da immatür T/matür T-NK hücrelerinden kaynaklanmaktadır.

"Önemli Non-Hodgkin lenfomalar ve lösemiler" başlıklı tabloya bakınız.

Lökositlerin Tümörleri- Non-Hodgkin Lenfomalar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Lösemi/lenfoma gelişimi için predispozan genetik hastalıklar...** Bloom sendromu, Fanconi anemisi, Ataksi telenjektazi, Down sendromu, Nörofibromatozis tip-1
2. **NHL çoğunlukla hangi hücreden köken alır...** B lenfosit
3. **Marjinal zon kaynaklı lenfomalar...** Diffüz büyük B hücreli lenfoma, marjinal zon lenfoma, küçük lenfosittik lenfoma,
4. **Germinal merkez kaynaklı lenfomalar...** Foliküller lenfoma, burkitt lenfoma, hodgkin lenfoma, diffüz büyük B hücreli lenfoma
5. **Mantle zon kaynaklı lenfoma...** Mantle hücreli lenfoma
6. **Diffüz yayılım patern görülmesine rağmen iyi diferansiye, low grade olan B hücre kökenli lenfoma...** Küçük lenfositik lenfoma
7. **İyi prognozlu lenfomanın kötü prognozlu lenfomaya dönüşmesine ne denir...** Richter sendromu
8. **Patolojide proliferasyon merkezleri hangi hastalık için patognomoniktir...** Küçük lenfosittik lenfoma
9. **Basket-Smudge cell (leke hücreler) hangi hastalıkta görülür...** Kronik lenfosittik lösemi/ küçük lenfosittik lenfoma
10. **Lösemik forma dönüşmesi beklenen lenfomalar...** lenfoblastik lenfoma, küçük lenfosittik lenfoma, Mikozis fungoides ve Burkitt lenfoma
11. **Foliküler lenfomalar küçük lenfosittik lenfoma veya mantle hücreli lenfomadan nasıl ayırt edilir...** Küçük lenfosittik lenfoma ve mantle hücreli lenfoma CD 5 (+) iken bu lenfoma CD 5 (-) tir.
12. **Germinal merkez kaynaklı, yüzey immüngloblinlerden CD10 (+) olan ve bcl-2 ve bcl-6 eksprese eden , ekstranodal tutlumu genellikle görülmeyen lenfoma tipi...** Foliküler lenfoma
13. **KLL/SLL ile mantle hücreli lenfomayı nasıl ayırt edersiniz...** Mantle hücreli lenfomadaki büyük hücreler sentroblastlara benzer, proliferasyon merkezleri yoktur ve bu özellikler foliküler lenfoma ve SLL/KLL den ayırıcıdır. Ayrıca KLL/SLL den ayrım için mantle hücreli lenfoma CD 5 (+) ve CD 23 (-) tir.
14. **GİS (Gastrointestinal sistem) tutulumu poliplere benzeyen lenfoma hangisidir...** Tüm lenfomaların GİS tutulumu poliplere benzese de bu görünüm en sık mantle hücreli lenfomada görülür.

Önemli Non-Hodgkin lenfomalar ve lösemiler			
Tanı	**Hücre Orijini**	**Genotip**	**Önemli Özellik**
İmmatür (prekürsör) T ve B lenfosit neoplazmları			
B-hücreli akut lenfoblastik lösemi/ lenfoma	Kemik iliği kökenli B lenfosit prekürsörü	B lenfosit gelişmesini sağlayan PAX5, E2A, EBF mutasyonu, t(12;21) (DBF alfa ve ETV 6 içeren)	Çocukluk çağının en sık lösemisi. Erkeklerde, beyaz ırkta daha sık, en sık 3 yaşta ortaya çıkış. CD 19 (Tüm B lenfositlerde var), transkripsiyon faktörü PAX5, CD 10, CD 20 (+).
T-hücreli akut lenfoblastik Lösemi/ lenfoma	Genellikle timus kökenli T lenfosit prekürsörü	Çoğu olguda NOTCH1 mutasyonu (+) (Bu gen T lenfosit gelişmesini sağlar)	Özellikle mediyastinal kitle olarak ortaya çıkış (timik). CD1,CD2,CD5,CD7 (+). Ek olarak immatürlerinde CD 3, CD 4, CD 8 yokken matürlerinde vardır.
Matür (periferik) B hücreli neoplazmlar			
Burkitt lenfoma	Germinal merkez B hücreli	c-myc ve Ig lokus içeren t(8;14), subgrupları EBV ile ilişkili	Agresif, adölesan ve genç erişkinlerde sık
Diffüz büyük B hücreli lenfoma	Germinal merkez veya postgerminal merkez B hücre	BCL 6 (en sık), BCL2 ve c-myc mutasyonu	Tüm yaşlarda ama en sık erişkinlerde, agresif, %30 ekstranodal
Ekstranodal marjinal zon lenfoma	Hafıza B hücreleri	t(11;18), t(1;14), t (14;18)/ MALT-1/BCL 10 mutasyonu	İyi seyirli, kronik inflamasyon zemininde
Foliküler lenfoma	Germinal merkez B hücreli	t(14;18), BCL2-Ig H mutasyonu	Yaşlı hasta, yaygın LAP, iyi seyirli
Hairy cell lösemi	Hafıza B hücreleri	BRAF mutasyonu	Pansitopeni, splenomegali, yaşlı hasta, iyi seyir.
Mantle hücreli lenfoma	Naif B hücreleri	t(11;14), siklin D mutasyonu	Yaşlı erkek, orta düzey agresif
Küçük lenfositik lenfoma/kronik lenfositik lösemi	Naif B hücreleri veya hafıza B hücreleri	Trizomi 12, 11q,13q,17 p delesyonları	İyi seyir, yaşlı hasta, HSM, LAP, otoimmün hemolitik anemi
Matür (periferik) T hücre ve NK hücre neoplazmları			
Erişkin T hücreli lösemi/ lenfoma	T helper	HTLV-1	Agresif, deri lezyonları, hiperkalsemi, K.iliği tutulumu
Periferik T hücreli lenfoma	T helper/T sitotoksik	Spesifik kromozom anomalisi yok	Yaşlı erkek, agresif, LAP
Anaplastik büyük hücreli lenfoma	Sitotoksik T lenfosit	ALK T(2;5) CD 30 (+)	Çocuk, genç erişkin, yumuşak doku tutulumu, at nalı hücreler, kötü (diğer T hücrelilere göre iyi)
Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma	NK (haha sık), sitotoksik T lenfosit (daha az)	EBV ile ilişkili	Özellikle nazofarengeal kitle, damarları tıkayıp organlarda nekroz
Mikozis fungoides/ sezary sendromu	T helper	Spesifik koromozom anomalisi yok	Yama, plak, nodül, yaygın eritem
Büyük granüler lenfositik lösemi	Sitotoksik T lenfosit/NK	STAT-3 mutasyonu (+)	Romatolojik hastalıklarla birliktelik (Felty sendromu), splenomegali, anemi, nötropeni

15. **Erişkinlerde en sık Non-Hodgkin lenfoması...** Diffüz büyük hücreli lenfoma
16. **Bcl-6 mutasyonu en sık hangi lenfomada görülür...** Diffüz büyük hücreli lenfoma
17. **Lenfomalardaki yıldızlı gökyüzü manzarası ne anlama gelir...** Hızlı bölünen malign hücrelerin anjiyogenezisi o kadar hızlı olamaz. Bu yüzden tümör hücreleri nekroza uğrar. Nekroza uğramış tümör hücrelerini makrofajlar fagosite eder ve yıldızları oluşturur. Bu nedenle yıldızlı gökyüzü manzarası çok hızlı bölünen tümörlerde görülür. Özellikle Burkitt lenfoma ve lenfoblastih lenfomada tipiktir.
18. **NOTCH1 mutasyonu hangi hastalıkta görülür...** T hücreli ALL (Bu gen T lenfosit gelişmesini sağlar)
19. **Marjinal Zon Lenfomanın özellikleri...** Kronik inflamasyon ve otoimmün hastalıklar zemininde görülebilir (Sjögren, Hashimoto tiroiditi, Helicobacter pylori gastriti gibi). Uzun süre lokal kalırlar, son aşamada yayılırlar, neden olan ajan ortadan kaldırılırsa gerileyebilirler (H. pylori gibi)
20. **MALT-1 ve BCL-10 mutasyonu hangi hastalıkta görülür...** MALTOMA
21. **Midede gözlenen maltomada en sık gözlenen translokasyon** ... t(11-18)
22. **Yonca yaprağı veya çiçek şeklinde hücreler hangi lenfomada görülür...** Erişkin T hücreli lenfoma
23. **HTLV (İnsan T hücreli lenfoma virüsü)-1 hangi mekanizmayla maligniteye neden olur...** Tax proteini ve IL-2 artışı
24. **ALK gen mutasyonu olan lenfoma...** Anaplastik büyük hücreli lenfoma
25. **At nalı şeklinde nükleus içeren lenfositler hangi lenfoma için tipiktir...** Anaplastik büyük hücreli lenfoma
26. **T ve NK hücreli lenfomalardan prognozu kısmen diğerlerine göre iyi olan lenfoma...** Anaplastik büyük hücreli lenfoma
27. **CD 30 (+)'liğinin kural olduğu lenfoma tipi...** Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma
28. **Nazofarenkse yerleşmesi tipik olan ve damarları tıkayıp organlarda nekroza neden olabilen lenfoma hangisidir...** Ekstranodal NK/T hücreli Lenfoma
29. **Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma'nın diğer isimleri...** Lethal midline granülom/pleomorfik retikülositozis
30. **EBV ile ilişkili T hücreli lenfoma hangisidir...** Ekstranodal NK/T hücreli Lenfoma

LÖKOSİTLERİN TÜMÖRLERİ- HODGKİN LENFOMALAR

1. On sekiz yaşındaki erkek hastanın boyun bölgesinde 5 aydır var olan ve zamanla büyüyen lenf nodu saptanıyor. Lenf nodu biyopsisinde eozinofil, lenfosit, plazma hücreleri ve histiyositlerden oluşan reaktif hücresel zeminde, neoplastik Reed- Stenberg hücreleri görülüyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2015 Orijinal)

A) Foliküler lenfoma
B) Marjinal zon lenfoma
C) Anaplastik büyük hücreli lenfoma
D) Mantle hücreli lenfoma
E) Hodgkin lenfoma

Doğru cevap: E

Lenfomaların önemli özellikleri bilinmelidir.

Reed-Stenberg hücreleri soruda verildiği anda soru çok kolay bir hale geliyor. 10-20 yaş arasının en sık malign tümörü lenfoma ve bu yaş grubunun en sık lenfoması **Hodgkin'dir.** Klinikte **boyun lenf nodu** tutulması ve mikst (farklı hücre türleri içeren) bir zeminde büyük ve atipik **Reed-Stenberg hücrelerinin** görülmeside tipik bulgudur.

Lenfoma tiplendirilmesi yapılmadığı için bu soru için sadece **Hodgkin lenfoma** denmesi yeterlidir. Ama 5 alt tipi de şıklara yazılsaydı gençlerde daha sıklıkla görülen **nodüler sklerozan** ve **lenfosit baskın** tiplerin ayırıcı tanısını yapmamız gerekirdi.

Foliküler lenfoma, B hücre kökenli, yaşlılarda görülen, iyi diferansiye bir lenfoma tipidir. Mitoz hızı yavaştır. Neoplastik hücrelerde CD 20 pozitif, CD 5 negatiftir. Bu nedenle ekstranodal alan tutulumu diğer Non-Hodgkin lenfomalara göre daha nadir görülür.

Marjinal zon lenfoma, lenf nodu, dalak ve ekstranodal bölgelerden ortaya çıkabilir. Eğer mukozalardan ortaya çıkarsa mukoza assosiated lenfoid tümör (MALT) denir. Kronik inflamasyon ve otoimmün hastalık zemininden gelişebilir. Bu nedenle bu sebepler ortadan kaldırıldığında gerileyebilir.

Anaplastik büyük hücreli lenfoma, atnalı şeklinde nükleus içeren CD 30 (+) lenfositlerle karaterize, çocuklarda ve genç erişkinlerde ortaya çıkan ve t(2;5) görülen bir lenfomadır.

Mantle hücreli lenfoma, yaşlılarda görülen, B hücre kaynaklı, CD 20 ve CD 5 pozitif neoplastik hücrelerden oluşan, t(11;14) ve siklin D overekspresyonu ile karakterize bir lenfoma tipidir

2. **Hodgkin hastalığında görülen dev hücre aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 97)

A) Langhans hücresi
B) Yabancı cisim hücresi
C) Warthin - Finkeldey hücresi
D) Langerhans hücresi
E) Reed - Sternberg hücresi

Doğru cevap: E

Reed-Sternberg hücresi, soruda Hodgkin lenfoma tanısını koyduran en önemli ipucu olduğu için TUS'ta defalarca soruldu, hakkını vermek ve ezbere bilmek lazım.

Reed - Sternberg hücresi; Hodgkin hastalığında,

Warthin - Finkeldey hücresi, kızamıkta görülen; tonsillerde, timusta, dalakta, apendikste ve diğer lenfatik dokularda bulunan hücrelerdir.

Langerhans hücresi, kemik iliği kaynaklı, deride bulunan dendritik hücredir. Antijen sunumunda görev alır. **Birbeck granülleri** karakteristiktir.

Langhans dev hücresi, nal şeklinde nükleuslu, tüberküloza karakteristik ama spesifik olmayan hücrelerdir. Sarkoidoz ve leprada da görülür.

Yabancı cisim dev hücresinin dağınık bir nükleusu vardır.

Reed-Sternberg (RS) hücresi için ipuçları:

- **Hodgkin lenfoma** (HL) tanısında kullanılan malign hücredir.
- Geniş sitoplazmalı, **baykuş gözü** şeklinde birbirinin ayna görüntüsü gibi olan ve şeffaf halo ile çevrili iki nükleusu olan malign hücredir.
- **CD15 ve CD30 ile pozitif** boyanırlar.

Reed-Sternberg (RS) hücresi için ipuçları:

- Reed Strenberg hücreleri enfeksiyöz mononükleoz, yumuşak doku kanserleri ve büyük hücreli lenfomalarda da görülebilir.
- Her ne kadar tek başına verildiğinde HL tanısı koydursa da;
  - **Laküner RS:** Nodüler sklerozan (CD15, 30 +, Klasik HL)
  - **Pleomorfik RS:** Lenfositten fakir HL (CD15, 30 +, Klasik HL)
  - **Popcorn RS:** Lenfosit predominant HL (CD15,30 negatif, CD20 pozitif: Klasik dışı HL) tanılarında görülürler.
- Yüzey reseptörleri CD15 ve 30 olduğu için morfolojik olarak hiçbir hematopoetik hücreden köken almazlar.
- **HL'de diferansiyasyon (grade) yapmak zordur, HL'de tümörün evresi (stage) prognoz için en önemli faktördür.**

3. **Reed - Sternberg tipi dev hücreler aşağıdaki hastalıklardan hangisinde görülür?** (Nisan 89)

A) Lösemi
B) Hodgkin lenfoma
C) Sarkoidoz
D) Tüberküloz
E) Pnömoni

Doğru cevap: B

Tanı koydurucu özel cisimcikler arasında sarkoidoz ve tüberküloz için **Langhans tipi dev hücre**, bazı lösemi tiplerinde **Auer cisimcikleri** vardır. Pnömoni genel bir isimlendirmedir ve spesifik bir cisim içermez.

2. sorunun açıklamasına bakınız.

4. İki taraflı boyun ve aksiller lenfadenopatisi olan 22 yaşındaki genç bir bayanda kilo kaybı, ateş ve gece terlemesi tespit ediliyor. Yapılan biyopside kapsülde ve nodül içerisinde kollajenize bağ dokusu artışı ve nodülasyon görülüyor, lenfositler plazma hücreleri, eozinofil ve histiositlerin bulunduğu zeminde çok sayıda lobüle nükleuslu belirgin nükleollü, CD15 ve CD30 pozitif atipik multinükleer dev hücreler saptanmıştır.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2002)

A) Non - Hodgkin lenfoma
B) Lenfositten zengin Hodgkin lenfoma
C) Lenfositten fakir Hodgkin lenfoma
D) Mikst selüler Hodgkin lenfoma
E) Nodüler sklerozan tip Hodgkin lenfoma

Doğru cevap: E

Hodgkin lenfoma daha önceki yıllarda birçok defa vaka takdimi şeklinde soruldu. Bu soru o tip örneklerden biri. Soruda çok sayıda ipucu bizi doğru cevaba götürüyor.

Hodgkin lenfoma:

- Primer olarak lenf nodlarının hastalığıdır.
- Başlangıçta **tek bir nod ya da bir lenf nodu zincirini** tutar. Zamanla tercihan anatomik olarak yakın lenf nodlarına ilerler.
- Tümör hücreleri **Reed-Sternberg (RS)** hücreleridir.
- Lenfosit predominance hariç tüm hodgkin lenfomalar **PAX5 (B lenfosit transkripsiyon faktörü), CD 15, CD 30 (+)'tir.**
- Tümörde, tümör hücrelerinden çok lenfosit başta olmak üzere reaktif inflamatuvar hücreler vardır.
- Ekstranodal tutulumunun çok az oluşu tipiktir.
- **Klinik:**
  - En sık **ağrısız lenfadenopati (servikal)** ile gelirler.
  - Nodüler sklerozan ve lenfosit predominance tipler stage 1-2'de yakalanır ve sistemik semptomlar eşlik etmez.
  - Lenfosit fakir ve mikst sellüler tipler ise stage 3-4'te yakalanır (ileri evre)
  - Sistemik semptomlar eşlik eder (Ateş, kilo kaybı, gece terlemesi-B semptomları).
  - Sıralı yayılımı sevdiği için stage bu hastalıkta tedaviyi düzenlemek için NHL ye göre daha önemlidir. Bu yüzden **en önemli prognoz kriteri hücre tipi değil, stagedir.**

Hodgkin lenfomaların subtipleri		
Subtipi	**Morfoloji ve immünfenotip**	**Klinik özellikler**
Nodüler Sklerozan	• Sık **laküner hücreler,** ara sıra tipik RS hücreleri, Laküner varyant RS hücreleri, T lenfosit, eozinofil, makrofaj, plazma hücre infiltrasyonu. • **Fibröz bantlar,** • RS hücreleri CD 15 (+), CD 30(+), • **Genellikle EBV (-)**	• **En sık subtip.** • Genellikle stage 1-2, • **Mediyastinal tutulum,** • **Erkek=Kadın eşitliği,** genellikle genç hasta, • İyi prognoz
Mikst sellüler	• Sık tek nükleuslu veya **tipik RS hücreleri,** • T lenfosit, eozinofil, makrofaj, plazma hücre infiltrasyonu. • CD 15 (+), CD 30(+), • **%70 EBV (+)**	• Genellikle **stage 3-4,** • **Erkeklerde daha sık,** bifazik insidans (genç erişkin ve **55 yaş sonrası** pik yapar)
Lenfosit zengin	• Sık mononükleer ve **tipik RS hücreleri,** • T lenfosit infiltrasyonu, • RS hücreleri CD 15 (+), CD 30(+), • **%40 EBV (+)**	• Nadir görülür, • **Erkeklerde** daha sık, • **İleri yaşta** sık, • İyi-mükemmel prognoz
Lenfosit fakir	• Sık tipik RS ve **pleomorfik RS,** • diğer hücreler nadir görülür, • CD 15 (+), CD 30(+), • **En sık EBV (+)**	• Nadir, • İleri yaş erkek, • **HIV (+) kişilerde sık,** • İleri evre
Lenfosit baskın (predominance)	• **Sık lenfohistiyositik RS (L&H- pop corn hüc.),** • Foliküler dendritik hücre ve reaktif B lenfosit infiltrasyonu, • **CD 15 (-), CD 30(-), CD 20 (+)** BCL6 (+)(germinal merkez B hücre markırları), • **EBV (-)**	• **Non klasik Hodgkin lenfoma,** • Nadir, • Genç erkek, mediastinal, servikal, aksiller LAP, • **Mükemmel prognoz**

5. Yüzünde ödem ve nefes darlığı ile doktora başvuran genç bir kadın hastada mediastinal lenfadenopati saptanıyor. Alınan biyopside kalın fibröz bantlar ile birbirinden ayrılan nodüller izleniyor. Nodüllerin içinde belirgin nükleollü, geniş sitoplazmalı, CD30 ve CD15 pozitif dev hücreler gözleniyor.

Bu hasta için en olası tanı aş ağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2007)

A) Lenfoblastik lenfoma **B)** Hodgkin lenfoma
C) Büyük B hücreli lenfoma **D)** Timoma
E) Teratom

Doğru cevap: B

Nodüler sklerozan Hodgkin Lenfomayı sorduğunu belli etmek için herşeyi yapmışlar. Hatta biyopsi bulgularını bile soruda vermişler ama şıklarda nodüler sklerozan yok, sadece Hodgkin Lenfoma var...

Bu soruda sözü edilen **fibröz bantlar, CD 30 ve CD 15 pozitif dev hücreler (Kısacası Reed - Sternberg hücreleri) tipik olarak Nodüler sklerozan Hodgkin lenfomanın anahtar kelimeleridir.**

4. sorunun açıklamasına bakınız.

Her ne kadar lenfoblastik lenfoma çocuklarda, timoma erişkinde önemli mediyastinel kitle sebepleri iseler de bu kitleler lenfadenopati değil **timus** kitleleridir; üstüne üstlük tariflenen histoloji ile hiç ilgileri yoktur.

Büyük B hücreli lenfoma, erişkin yaşlarda görülen bir NHL tipidir. Genellikle B hücre kökenlidir. Bu nedenle malign hücreler CD20 pozitiftir.

Teratom da mediyastende çıkabilir ancak onun da histolojisinde sadece matür ya da immatür bir doku salatasından bahsedilmesi gerekir, histolojisi bu soru ile tamamen uyumsuzdur.

6. Daha sıklıkla servikal, supraklavikular ve mediastinal lenf düğümlerini tutan genelllikle adölesan ve genç erişkinlerde ortaya çıkan, laküner tipte Reed-Sternberg hücreleri ile karakterize prognozu iyi olan Hodgkin hastalığı alt tipi aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2001)

A) Lenfosit baskın **B)** Nodüler sklerozan
C) Mikst hücreli tip **D)** Lenfosit fakir
E) Lenfosit zengin

Doğru cevap: B

Hodgkin lenfoma sorularında sonuca gitmek için kullanılacak en önemli ipuçlarından biri hasta yaşıdır. HL'nin iki tipi daha sık olarak genç erişkinlerde görülür. Diğer ipucu ise Reed-sternberg hücresinin özel varyantının ismi.

Nodüler sklerozan Hodgkin Hastalığı, en sık görülen tiptir. Reed Stenberg hücrelerinin özel bir varyantı olan **laküner hücreler** görülür ve dokuda **geniş kollajen bantlar** vardır.**Kadın=erkek görülür.** Alt servikal, supraklaviküler ve **mediastinal lenf nodlarını** tutar

Hastaların çoğu genç erişkindir. **Evre I** ve **Evre II**'de yakalandığında **prognoz çok iyidir.**

4. sorunun açıklamasına bakınız.

7. **Yirmi yaşında erkek hastada mediyasteni tutan Hodgkin hastalığı aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 92)

A) Lenfositten fakir tip B) Lenfositten zengin tip
C) Küçük hücreli lenfoma D) Nodüler sklerozan tip
E) Mikst selüler tip

Doğru cevap: D

Küçük hücreli lenfoma, daha çok ileri yaş erkeklerde göürlen B hücre kökenli bir non-Hodgkin lengfoma tipidir.

Lenfositten zengin, lenfositten fakir ve mikst selüler tipler ileri yaş erişkinlerde görülen Hodgkin lenfoma tipleridir.

4. sorunun açıklamasına bakınız.

8.

I. Nodüler sklerozan klasik Hodgkin lenfoma
II. Mikst selüler klasik Hodgkin lenfoma
III. Lenfositten zengin klasik Hodgkin lenfoma
IV. Lenfositten fakir klasik Hodgkin lenfoma
V. Nodüler lenfosit predominans Hodgkin lenfoma

Epstein Barr virüsü ile belirgin bir ilişkisi olmayan Hodgkin lenfomalar aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir? (Eylül 2014 Orijinal)

A) II ve IV B) III ve V
C) I ve III D) III ve IV
E) I ve V

Doğru cevap: E

Soruda doğru cevaba götürecek en önemli ipucu bir çok kez olduğu gibi yine hasta yaşı. HL'nin iki tipi daha çok gençlerde çıkar ve her ikisi de iyi prognozludur.

4. sorunun açıklamasına bakınız.

Basit bir mantıkla, HL tipleri arasında; **lenfositten zengin tip, lenfositten fakir tip, mikst selüler tip daha çok ileri yaş erişkinlerde görülürken;**

Nodüler sklerozan tip ve lenfosit baskın tipler daha çok genç erişkinlerde görülen iyi prognozlu HL tipleridir.

9. **Aşağıdakilerden hangisi CD20 ile pozitif boyanan, popcorn hücreleri ile karakterize olan ve Hodgkin lenfomanın non-klasik formlarından biridir?** (Eylül 2012)

A) Nodüler lenfosit baskın B) Lenfosit zengin
C) Karışık hücreli D) Nodüler sklerozan
E) Lenfosit fakir

Doğru cevap: A

Sorunu Hodgkin lenfomaların immünboyanma özelliklerini bilip bilmediğimizi sorgulayan bir soru! Tek bir örnek, diğer dördünden farklı boyanır. Bu nedenle bu örneği ezbere bilmek şart.

Hodgkin lenfomalar klasik **olarak CD15 ve CD30 (+), CD20(-)** boyanırken, **Nodüler lenfosit baskın Hodgkin** lenfoma **CD15 ve CD 30 (-), CD20 (+)** boyanma paterni ile klasik tiplerin dışına çıkar. Bu yüzden non-klasik Hodgkin olarak adlandırılır!

4. sorunun açıklamasına bakınız.

10. **Aşağıdaki immünohistokimyasal belirleyicilerden hangisi, lenfosit predominant Hodgkin hastalığında görülen Reed-Sternberg hücrelerinde karakteristik olarak pozitiftir?** (Eylül 2016 Orjinal)

A) CD1 B) CD3 C) CD15 D) CD20 E) CD30

Doğru cevap: D

Hodgkin hastalığının son yıllarda tanımlanan lenfosit predominant alt tipi ile ilgili ayırt edici özelliklerden birini sorgulayan orta zorlukta bir sorudur. Lenfosit predominant (non-klasik hodgkin hastalığı) alt tipin CD15(-), CD30(-) ve CD20(+) olmasıyla daha önce tanımlanmış klasik hodgkin hastalığı alt tiplerinden ayrıldığını bilmek gerekir.

Hodgkin hastalığındaki tümör hücreleri **"Reed-Sternberg (RS) hücreleri"**dir. Bu hücreler **CD 15 ve CD30 pozitif boyanırlar.**

Lenfosit predominant hariç tüm hodgkin lenfomalar PAX5 (B lenfosit transkripsiyon faktörü), CD 15, CD 30 (+)'tir.

Lenfosit predominant tip hodgkin hastalığı ise CD 15 (-), CD 30(-), CD 20 (+)'tir.

CD1 ve CD3, T lenfosit yüzey işaretleyicileridir, Hodgkin hastalığında negatiftirler.

CD1, T hücreli akut lenfoblastik lösemi/lenfomada pozitiftir.

4. sorunun açıklamasına bakınız.

Lökositlerin Tümörleri-
Hodgkin Lenfomalar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Reed-Sternberg hücreleri hangi hücrelerden köken alırlar...** B lenfosit
2. **Reed-Sternberg hücreleri hangi hastalıklarda görülür...** Hodgkin lenfoma, enfeksiyöz mononükleoz, yumuşak doku kanserleri ve büyük hücreli lenfomalarda görülebilir.
3. **Genellikle ileri evreye sahip olan, semptomların görüldüğü (ateş, kilo kaybı, gece terlemesi) ve kötü prognoza sahip olan Hodgkin lenfomalar...** Mikst sellüler ve lenfosit fakir
4. **EBV ile en ilişkili olan ve AIDS'te sıklığı artan Hodgkin lenfoma...** Lenfositten fakir Hodgkin lenfoma
5. **EBV ile ilişkili Hodgkin lenfoma türleri...** Mikst sellüler, lenfosit zengin , lenfosit fakir
6. **Erkek ve kadında görülme sıklığı eşit Hodgkin lenfoma...** Nodüler sklerozan tip hodgkin lenfoma

PLAZMA HÜCRE DİSKRAZİLERİ

1. **B hücrelerinin gelişiminde aldığı en son şekil aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 94)

A) Miyelosit B) Plazma hücresi
C) Lenfosit D) Eritrosit
E) Normoblast

Doğru cevap: B

Konu başlığı ile doğrudan ilişkili olmasa da plazma hücre diskrazilerinin köken aldığı hücreyi bilmek açısından önemli bir soru.

B lenfositlerinin gelişiminde aldığı en son şekil **plazma hücresidir**. Plazma hücresi immünglobülin salgılar. **Russell body** oluşturur.

2. **İmmünglobülin salgılayan hücrelerin primer neoplazmı olmayan hastalık aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 94)

A) Waldenström makroglobülinemisi
B) Multipl miyelom
C) Soliter miyelom
D) Ağır zincir hastalığı
E) Sezary sendromu

Doğru cevap: E

Gruplama tarzında soru üretilebilecek bir konu da plazma hücre diskrazileridir. Bu soruda bu gruba girmeyen hastalık soruluyor.

Plazma hücre diskrazileri;

- Multipl miyelom,
- Soliter miyelom,
- Waldenström's makroglobülinemisi,
- Ağır zincir hastalığı, primer veya immünosit associated amiloidoz
- Önemi saptanmayan monoklonal gammapatidir.

Sezary sendromu, bu gruptan değildir. Derinin **T (CD4) hücreli lenfomasıdır**. Serebriform hücreler ve **Pautrier mikroabseleri** görülür.

Mikozis fungoides ve sezary sendromu kutanöz T hücreli lenfoid neoplaziler grubundandır (CD4 + T cell)

3. **Multipl miyelom aşağıdaki hücrelerin hangisinden köken alır?** (Nisan 90)

A) Lökosit B) Miyeloblast
C) Fibroblast D) Plazma hücresi
E) Lenfosit

Doğru cevap: D

Multipl miyelom, malign plazma hücre diskrazilerinin en sık görülen tipi olması nedeniyle patogenez, morfoloji ve klinik olarak çok sık sorulan bir konudur.

Multipl Miyelom:

- Kemik iliğindeki neoplastik plazma hücrelerinin **monoklonal proliferasyonudur.**
- **Litik kemik lezyonları, hiperkalsemi, renal yetmezlik ve edinilmiş immune yetmezlik** ile karakterizedir.
- B lenfositlerinden köken alan **plazma hücrelerinden** gelişen bir malign tümördür.
- **6. dekad** hastalığıdır. **En sık izlenen malign plazma hücre diskrazisidir.**
- Plazma hücreleri bir adezyon molekülü olan **CD138 (syndecan-1)** ile pozitif boyanırlar. Ayrıca sıklıkla CD56 eksprese ederler.
- Ig ağır zincir monoklonalitesi (M komponenti) olguların %60'ında **IgG'den oluşur**.
- Bazen plazma hücreleri M komponenti yapmazlar, sadece hafif zincir yaparlar (hafif zincir hastalığı). Bol miktarda **kappa ya da lambda** tipinde serbest immünglobülin hafif zincirlerinden oluşan bu küçük proteinler idrara çıkarlar **(Bence Jones proteinürisi).** Sıklıkla hem ağır, hem hafif zincir birlikte yapılır.
- **Mott cell (benekli hücreler)** ve **flame cell (alev hücreleri)** burada görülür.
- Multiple miyelomda serum M protein (monoklonal Ig) düzeyi 3 gr/dL ve idrar Bence -Jones proteini 6 gr/dL üzerindedir.
- **Klinik Özellikler:**
  - Genelde tüm iskelet sisteminde, özellikle de sırasıyla **vertebra, kosta, kafa tası, pelvis,** femur, klavikula ve skapula kemiklerinde mutifokal litik lezyonlar görülür **(zımba deliği tarzı 1-4 cm çaplı lezyonlar).**
  - Multiple miyelomlarda **hiperkalsemi** tipiktir. Bu durum, neoplastik plazma hücrelerinin salgıladığı **osteoklast aktive edici faktörden (IL - 6) kaynaklanırlar**. Sıklıkla şiddetli kemik ağrısı ve spontan kırıklarla seyrederler.
  - IL-6'nın kanda yüksekliği kötü prognoz göstergesidir.
  - En az %50 olguda multifaktöriyel renal yetmezlik gelişir. M. miyelomda böbrek yetmezliğinin en önemli nedeni **Bence -Jones proteinürisi** ve amiloidozdur. %5-10 olguda amiloidoz gelişir **(AL tipi- primer amiloidoz).**

Miyelom hücrelerinin çoğalması ve devamlılığı **IL - 6'ya** bağımlıdır.

Smoldering miyelom, multiple miyelom ile Anlamı bilinmeyen monoklonal gamapati (MGUS) arasında bir hastalıktır. Kemik iliğinde plazma hücreleri %10-30 arasındadır. Serum M protein düzeyi 3 gr/dL üzerindedir ama hastalar asemptomatiktir.

4. Multipl miyelomda lezyon en sık aşağıdakilerden hangisinde görülür? (Nisan 89)

A) Kafa kemikleri - humerus - kosta
B) Humerus - femur - vertebra
C) Vertebra- kosta- kafatası
D) Kosta - femur - kafa kemikleri
E) Kafa kemikleri - femur - vertebra

Doğru cevap: C

Multipl miyelomun en önemli kinik prezentasyonlarından biri kemik tutulumudur. Bu noktada en sık tutulan kemikleri bilmek çok önemlidir.

Multipl miyelom, en sık görülen malign plazma hücre diskrazisidir. **% 66 vertebral kolon,** % 44 kostalarda, % 41 kafatasında % 28 pelvis, % 24 femurda, % 10 klavikulada ve % 10 skapulada görülür.

3. sorunun açıklamasına bakınız

5. Aşağıdakilerden hangisi multipl miyelomun tipik bulgularından değildir? (Eylül - 2002)

A) Böbrek yetmezliği
B) Amiloidozis
C) Bence Jones proteinemisi
D) Hipokalsemi
E) Monoklonal gamapati

Doğru cevap: D

Multipl miyelomun zengin klinik bulgularını sorgulayan olumsuz ek ile biten bir soru. Bu tür sorularda genelde çok bariz bir klinik bulgunun tersi verilir. Mesela:HİPOKALSEMİ. Çok sırıtmış değil mi?

Multipl miyelomda hipokalsemi değil, tam tersine yüksek oranda salgılanan IL-6 ve litik kemik lzeyonları nedeniyle **hiperkalsemi** görülür.

3. sorunun açıklamasına bakınız.

6. En sık görülen plazma hücre diskrazisi aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 91)

A) Multipl miyelom
B) Soliter miyelom
C) Waldenström makroglobulinemisi
D) Ağır zincir hastalığı
E) Önemi bilinemeyen monoklonal gammopati

Doğru cevap: E

Önemi bilinemeyen monoklonal gammopati, plazma hücre diskrazileri içinde en sık görülen hastalık olması dışında başka soru özelliği içermez. Bu nedenle karşılaştığımız bir sorudur.

Önemi bilinemeyen monoklonal gammopati, en sık görülen plazma hücre diskrazisidir. 50 yaş üstü kişilerde %1 izlenir ve yaşla sıklığı artar. Serum M proteini 3 gr/dL altındadır ve asemptomatiktir. Bu hastalığın % 20'sinde 10 - 15 yıl içinde miyelom, Waldenström's makroglobulinemi veya amiloidozis gelişir. Bence Jones proteinüri yoktur.

En sık rastlanan **malign plazma hücre diskrazisi →** multipl miyelom.

Plazma hücre diskrazileri;

- Multipl miyelom,
- Soliter miyelom,
- Waldenström's makroglobülinemisi,
- Ağır zincir hastalığı, primer veya immünosit associated amiloidoz
- Önemi saptanmayan monoklonal gammapatidir.

Plazma Hücre Diskrazileri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Multiple miyelomda (MM) litik kemik lezyonlarının nedeni nedir...** Litik kemik lezyonlarının nedeni malign plazma hücrelerinin MIP (makrofaj inflamatuar protein) alfa sentezlemesidir. Bu protein NF-KB ligandına (RANKL) bağlanır. Bunun uyarılması osteoklast aktivasyonuna neden olur.
2. **Mott cell (benekli hücreler) ve flame cell (alev hücreleri) hangi hastalıkta görülür...** Multiple miyelom
3. **Siklin D mutasyonunun görüldüğü plazma hücre diskrazisi...** Multiple miyelom
4. **Multiple miyelomda böbrek yetmezliğinin en önemli nedeni nedir...** Bence jones proteinürisi ve renal amiloidoz
5. **Küçük lenfosittik lenfoma/kronik lenfosittik lösemi ile karışan plazma hücre diskrazisi nedir...** Waldenström makroglobülinemisi (Lenfoplazmositer lenfoma)
6. **MYD88 gen mutasyonu ve Hepatit C ile ilişkili plazma hücreli diskrazisi...** Waldenström makroglobülinemisi

LÖSEMİLER

1. Kemik iliğinin immatür prekürsör hücrelerinin periferik kanda görülmesine ne ad verilir? (Eylül 2013 Orijinal)

A) Alösemik lösemi
B) Lenfositoz
C) Granülositik sarkom
D) Lökoeritroblastozis
E) Polisitemi

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Periferik kanda erken miyeloid ve eritroid hücrelerin izlendiği bir lösemi hastasında bu tablo aşağıdakilerden hangisi ile açıklanabilir? (Eylül 2013 BENZERİ)

A) Alösemik lösemi
B) Lenfositoz
C) Pansitopeni
D) Lökoeritroblastozis
E) Polisitemi

Doğru cevap: D

Hematopoetik sistemin terminolojisi detaylıca bilinmelidir.

Gün ışığına çıkmamış terminolojiyi sorgulayan bir soru!

Alösemik lösemi: Kanda çok az blastın bulunup kemik iliğinin blastlar ile dolu olması ve pansitopeninin bulunuşudur.

Granülositik sarkom: Akut myeloblastik lösemi lokalize **yumuşak doku kitlesi** olarak gelebilir. **Buna miyeloblastoma, granülositik sarkom veya kloroma denir.**

Lökoeritroblastozis: Periferik kanda erken miyeloid ve eritroid hücrelerin izlenmesidir.

Lenfositoz: Matür lenfositlerin periferik kanda artmasıdır.

Polistemi: Eritrositlerin periferik kanda artmasıdır.

Pansitopeni: Periferik kanda eritrsit, lökosit ve trombosit hücrelerinin azaldığını ifade eder.

2. **Gingiva infiltrasyonu gösteren lösemi tipi aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 97)

A) KLL
B) KML
C) AML- monositik diferansiyasyon
D) Eritrolösemi
E) Akut megakaryositik lösemi

Doğru cevap: C

Lösemi tiplerinin klinik özellikleri sınavda sıkça sorulan sorulardandır.

Akut miyeloblastik lösemi:

- Ortalama yaş **50'dir**. Tümöral hücreler miyeloblastlardır.
- Bunların sitoplazmaları ince, azurofilik, **miyeloperoksidaz pozitif** granüller içerir (Lenfoblastlarsa TdT pozitiftir). AML'de klinik ALL'ye benzer.
- Bazı olgularda sıklıkla da promiyelositik varyantta sitoplazmada kırmızıya boyanan çubuklar **(Auer çubukları)** izlenir. Auer body'ler iğne şeklinde azurofilik granüllerdir. Çoğu AML' de gözlense de özellikle **AML t(15;17)'de** görülürler.
- **Monositoid farklılaşma (M4, M5 gibi)** lizozomal nonspesifik esteraz bulunması ile bir aradadır. TdT %5 olguda bulunur.
- AML' de tanı için kemik iliğinin en az %20'sinin miyeloid blastlardan oluşması gerekir. AML de periferik kanda blastlar genellikle 100.000'in üzerindedir. Çok az bir oranda 10000'in altında bulunur.
- Bazen ise periferde hiç blast bulunmayabilir. Buna alösemik lösemi denir. Bu yüzden pansitopenik hastalarda kemik iliğine bakmak gerekir.

Klinik:

- Pansitopeniden kaynaklanır. Özellikle **ginjiva ve deri tutulumu (lösemi kutis) monositik tipte sıktır.** SSS tutulumu ALL'ye göre daha azdır.
- Nadiren AML lokalize yumuşak doku kitlesi olarak gelebilir (miyeloblastoma, granülositik sarkom, kloroma).

Prognoz:

- Tedavi edilmesi zor olan bir hastalıktır.
- **Özellikle MDS sonrası, yaşlılarda görülen, kemoterapi sonrası ortaya çıkan AML kötü prognozlu iken,** t(8;21), inv (16) (+)'liği ve c-KİT mutasyon yokluğu iyi prognoz kriterleridir.
- ATRA tedavisi t(15;17)'de uygulanmakta iken kemoterapi ve arsenik tuzları ile PML-RAR alfa azaltılabilmektedir. FLT3 ve c-KİT antagonistleride kullanıma girmiştir.

"AML subtipleri (WHO klasifikasyonu)" başlıklı tabloya bakınız.

3. Pansitopenisi olan bir hastanın kemik iliği aspirasyon yaymasında blast oranı %10 olarak saptanıyor. Eritroid prekürsörlerde çekirdek düzensizliği, miyeloid prekürsörlerde granüllerin az olduğu ve megakaryositlerin hemen hepsinin tek loblu olduğu dikkat çekiyor.

Bu hastada <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2012)

A) Akut lösemi
B) Multipl miyelom
C) Miyelodisplastik sendrom
D) Kronik miyeloid lösemi
E) Miyelofibrozis

Doğru cevap: C

Basit bir yorum ile yapılabilecek bir soru.

Kemik iliğinde %10 blast olması, tek lobtan oluşan megakaryositlerin görülmesi ve pansitopeninin olması **miyelodisplastik sendrom** tanısını koydurur.

Akut lösemi diyebilmek içi kemik iliğinde **blast oranı %20 üzerinde** olması gerekir.

Multipl miyelom plazma hücre diskrazisidir. Kafa kemiklerinde zımba deliği manzarası, serumda **oligoklonal Ig G artışı** tipiktir. Mott cell (benekli hücreler) ve flame cell (alev hücreleri) burada görülür.

KML'de kemik iliği **hiperselüler**dir Bu özellikle granülositik ve megakaryositik seridedir. **Lökosit sayısı 100000 üzerindedir**.t(9;22) ve bcr-abl füzyonu tipiktir.

Miyelofibrozis kemik iliğinde fibrozis vardır. Dry tap olur. Periferik yaymada gözyaşı hücreleri görülür. Pansitopeni vardır.

AML subtipleri (WHO klasifikasyonu)			
Tip	**Prognoz**	**FAB subtipi**	**Morfoloji/Özellikler**
1) GENETİK ABERASYONLA BİRLİKTE AML			
AML t(8;21) (q22:q22)	İyi	M2	Tam miyelositik matürayon, **Auer body**
AML inv(16) (p13;q22)	İyi	M4eo	**Miyelositik-monositik diferansiyasyon,** anormal eozinofilik prekürsörler ve anormal bazofilik granüller
AML t(15;17) (q22;11-12)	Orta	M3, M3v (mikrogranüler varyant)	**Çok sayıda auer body,** kümeler kalinde progranülositler ;primer granüller M 3'te sıkken, M3v azdır. **Artmış DIK riski**
AML t (11q23;v); farklı MLL füzyon genleri	Kötü	M4, M5	Genellikle **monositik** diferansiyasyon
AML normal sitogenetik ve NPM (Nükleofosmin) mutasyonu	Iyi	Değişken	NPM için immünhistokimyasal boyamayla tesbit edilir
2) MDS-BENZERİ ÖZELLİKLERE SAHİP AML			
Önceki MDS ile birlikte olan	Kötü	Değişken	Tanı kliniğe bağlıdır
Displazi ile birlikte olan AML	Kötü	Değişken	Matüre olan hücreler MDS'nin displastik özelliklerini taşır
MDS-benzeri sitogenetik aberasyonları olan AML	Kötü	Değişken	5q,7q, 20 q aberasyonları
3) TEDAVİYE SEKONDER AML	Çok kötü	Değişken	• Eğer alkilleyici ajan veya radyoterapi aldıysa • 2-8 yıl latent periyod, • MDS benzeri sitogenetik aberasyonlar /monozomi (5q-, 7q-) • Bu grupta translokasyon yok; eğer topoizomeraz 2 inhibitörü aldıysa (Örn: etoposid)/ 1-3 yıl latent periyod, • MLL (11q23) içeren translokasyonlar
4) DİĞER AML			
Minimal Diferansiye olan AML	Orta	M0	**Miyeloperoksidaz (-),** blastlardaki miyeloid antijenler flow sitometri ile saptanır
Matürasyonsuz AML	Orta	M1	% 3'ten fazla blastlar miyeloperoksidaz (+)
Miyelositik matürasyonlu AML	Orta	M2	Tam miyelositik matürasyon
Miyelomonositik matürasyonlu AML	Orta	M4	Miyelositik ve monositik diferansiyasyon
Monositik matütasyonlu AML	Orta	M5a, M5b	• M5a subtipinde kemik iliğinde ve kanda non spesifik esteraz (+) monoblastlar ve pro-monositler varken; M5b subtipinde matür monositler kanda baskındır.
Eritiroid matürasyonlu AML	Orta	M6a,M6b	• Eritiroid/miyeloid subtipi (M6a); • %50'den fazla displastik eritiroid prekürsör ve %20'den fazla miyeloblast içerir. • M6b (saf erirtoid prekürsör) miyeloblast olmaksızın %80'den fazla eritiroid prekürsörü içerir
Megakaryositik matürasyonlu AML	Orta	M7	• **Megakaryositler** baskındır. • Megakaryosit spesifik markırı olan (gp IIb/IIIa veya vWF (+)), • **Kemik iliği fibrozisi ile ilişkili,** • **Down sendromundaki** en sık AML

Miyelodisplastik sendrom (MDS) için ipuçları:

- En sık **yaşlı erkeklerde** görülür.
- **Kök hücrelerde matürasyon defekti, inefektif eritropoez ve yüksek riskte AML dönüşümü** olan bir hastalıktır.
- İdyopatik veya tedaviye sekonder (radyoterapi ya da genotoksik) ortaya çıkabilir.
- Tedaviye sekonder ortaya çıkan MDS, AML dönüşümü riski **en yüksek** olan tiptir.
- Tüm serilerde **matürasyon yavaşlamıştır**. Kemik iliği hiperselüler, periferik kan **pansitopeniktir**.
- Ring sideroblast, megaloblastoid matürasyon, psödo Pelger-Huet hücreleri, anormal büyük ve lobüle megakaryositler izlenir.
- Monozomi 5,7; trizomi 8 ve del 5q, 7q ve 20q ile ilişklidir.

Lösemiler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Erişkindeki en sık lösemi...** KLL (Kronik lenfositik lösemi)
2. **AML (Akut miyeloid lösemi)-ALL ayrımı nasıl yapılır...** ALL de lenfoblastlar miyeloblastlara göre daha yoğun kromatin, daha az belirgin nükleol, granüllerden yoksun küçük sitoplazmalar içerirler. Ancak kesin ayrım için miyeloblastların aksine lenfoblastlar miyeloperoksidaz (-) ve PAS (+) sitoplazmalara sahiptirler.
3. **ALL de kötü prognoz kriterleri...** 2 yaş altı olmak (MLL gen translokasyonu içerebileceği için), adölesan veya erişkinde ortaya çıkmak, periferik blast sayısının 100000 üzerinde olması, t (9;22) içermesi
4. **ALL de iyi prognoz kriterleri...** 2-10 yaş arası olmak, düşük beyaz küre sayısı , Hiperdiploidi, 4,7,10. Kromozomların trizomileri, t(12;21)
5. **STAT-3 mutasyonu bulunan lösemi...** Büyük Granüler Lenfositik Lösemi
6. **Romatolojik hastalıklar (Örn: Felty sendromu) ile birlikteliği olan lösemi hangisidir...** Büyük Granüler Lenfositik Lösemi
7. **En kötü prognozlu AML...** Tedaviye sekonder oluşan AML
8. **Saçlı hücreli lösemi'de hangi belirteçler pozitiftir...** Anneksin A1, CD 11c, CD 25 ve CD 103 (+)
9. **BRAF mutasyonunun görüldüğü lösemi...** Saçlı hücreli lösemi

MİYELOPROLİFERATİF HASTALIKLAR

1. **Aşağıdakilerden hangisi kronik miyeloproliferatif hastalıklardan biri değildir?** (Nisan 2007)

A) Kronik miyeloid lösemi
B) Primer miyelofibrozis
C) Esansiyel trombositopeni
D) Polisitemia vera
E) Saçlı hücreli lösemi

Doğru cevap: E

Miyeloproliferatif hastalıklar, gruplama sorusu olarak sık karşılaştığımız bir gruptur.

Saçlı hücreli lösemi:

- Nadir izlenen, **kronik B hücreli lösemilerdir.** Görüldüğü yaş ortalama **55'tir** ve **erkeklerde** daha sık görülür.

Miyeloproliferatif Hastalıklar	Önemli Özellik
Kronik miyeloid lösemi	• **BCR-ABL füzyon geni, ABL kinaz aktivasyonu (en sık burada)** • İmatinib tedavide kullanılabilir.
Polistemia vera	• **JAK2 nokta mutasyonu (en sık burada)** • Semptomlar polistemi ve hematokrik artışıma bağlı • Eritromelalji, Plethore-siyanoz, kanama-tromboz, gut, portal ven tıkanıklığı, miyokard enfarktüsü, Budd-Chiari sendromu • Primer miyelofibrozise dönüşebilir
Esansiyel trombositemi	• JAK2 nokta mutasyonu, MPL nokta mutasyonu • Platelet disfonksiyonu yüzünden kanama-tromboz/ DVT, portal hepatik tromboz/ • Eritromelalji (küçük damarların tıkanmasına sekonder el ve ayakta yanma-ağrı)
Primer miyelofibrozis	• JAK2 nokta mutasyonu, MPL nokta mutasyonu • Anemi, splenomagali, hiperürisemi, sekonder gut, kanama bozuklukları, enfeksiyon • Az oranda AML dönüşümü (Bu AML yumuşak doku-lenf nodundan ortaya çıkabilir)
Sistemik mastositoz	• c-KİT nokta mutasyonu, • **c-KİT kinaz aktivasyonu (en sık burada)**
Kronik eozinofilik lösemi	• PDGFR alfa-beta mutasyonu, • Loeffler endokarditi ile ilişkili.
Kök hücre lösemi	• Çeşitli FGFR1 füzyon genleri (en sık burada) • Lenfoblastik lösemi-lenfoblastik lenfoma ve miyeloproliferatif hastalık birlikte olabilir.

- Saçlı hücreli denilmesinin nedeni faz-kontrast mikroskobunda lökositlerin **saç şeklinde sitoplazmik çıkıntılarının** olmasıdır. Bu hücreler kemik iliğinde ekstrasellüler matriks ile birleşir ve kemik iliğinin aspirasyonu zorlaşır **(Dry tap).**
- Neoplastik hücrelerde tartarata dirençli asit fosfatazın **(TRAP) pozitifliği** oldukça karakteristiktir.
- Vakaların çoğunda serin/treonin kinaz **BRAF gen mutasyonu** vardır.
- **CD 19, CD 20, yüzeyel Ig G ve diğer malignitelerden farklı olarak anneksin A1, CD 11c, CD 25 ve CD 103 (+)'tirler.**
- **Klinik:**
  - Klinik bulgular neoplastik hücrelerin kemik iliği ve dalak infiltrasyonu sonucudur. Splenomegali sıklıkla massiftir. Splenik sekestrasyon (hipersplenizm) olguların yarıdan fazlasında izlenir. En sık splenomegali, daha az oranda hepatomegali ve kemik iliği tutulumuna bağlı olarak pansitopeni görülür. Prognoz iyidir.

2. Aşağıdakilerden hangisi miyeloproliferatif hastalıklar içinde yer almaz? (Mayıs 2011)

A) Kronik miyeloid lösemi
B) Polisitemia vera
C) Multipl miyelom
D) Esansiyal trombositemi
E) Kronik eozinofilik lösemi

Doğru cevap: C

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Multipl miyelom plazma hücre diskrazisi hastalık grubuna girmektedir.

Miyeloproliferatif hastalıklar kemik iliğinde miyeloid serinin artışı ile karakterize olan hastalık grubudur.

3. Miyeloid metaplazide hematopoez en fazla nerede olur? (Eylül 91)

A) Karaciğer
B) Dalak
C) Kemik İliği
D) Lenf dümleri
E) Akciğer

Doğru cevap: B

Miyeloid metaplazi, birkaç adet sınavsal özellikği bulunan; bundan dolayı da yapılması çok kolay olan sorular içerir.

Miyeloid Metaplazi, Miyelofibrozis:

- Temel bozukluk **miyeloid kök hücrenin neoplastik proliferasyonudur.**
- Hastalar **60 yaş üstündedir.**
- Kemik iliğinde miyelofibrozis ile hematopoez baskılanır, periferik kanda sitopeniler gelişir ve neoplastik ekstramedüller hematopoez **dalak (sıklıkla)**, nadiren karaciğer ve lenf nodunda izlenir.
- Son aşamada **osteoskleroz** gelişir. Lenf nodları genellikle etkilenmez. Subkapsüler dalak infarktları (aşırı büyümeye bağlı) görülebilir.
- Periferik kanda anormal eritrositler, (poikilositoz, ve **tear drop (göz yaşı)** tipinde), immatür lökositler (miyelosit ve metamiyelosit) izlenir.

4. Polisitemia verada tromboz ve infarktın en sık görüldüğü organ aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 98)

A) Alt ekstremite
B) Kalp
C) Akciğer
D) Kemik
E) Adrenal bez

Doğru cevap: B

Polisitemia vera, en sık izlenen miyeloproliferatif hastalık olduğu için spot özellikleri TUS'ts sık sorulur.

Polisitemia vera:

- Ayrıca **en sık izlenen miyeloproliferatif** hastalıktır.
- Artmış Hb konsantrasyonu ve eritrosit miktarı ile karakterize bir idiyopatik kronik miyeloproliferatif hastalıktır.
- Kemik iliğinde **tüm ilik elemanlarında hiperplazi** ve **hipersellülarite** mevcut olup, yağ doku minimaldir.
- **Kan volümünde artış ve hiperviskozite** semptomları bulunabilir.
- Hepatosplenomegali, peptik ülser hastalığı, trombozlar, buna bağlı infarktlar (en sık **kalp**, dalak, böbrek), Budd-Chiari sendromu, kemik ağrıları izlenir. Ek olarak hiperürisemi komplikasyonları (gut, böbrek taşı gibi) görülebilir.
- İmmatür WBC ve RBC prekürsörleri periferik kanda bulunur ve anizositoz, poikilositoz, mikrosit, elliptosit, ve gözyaşı hücreleri izlenir. Nötrofil ve trombositler morfolojik olarak anormaldir ve sayıları artmıştır. Dalakta ekstramedüller hematopoez bulunabilir.
- Zamanla **kemik iliğinde miyelofibroz** izlenir. Bu aşamada anemi ve trombositopeni gelişebilir.

Miyeloproliferatif Hastalıklar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Miyeloproliferatif hastalıklar nelerdir...** Kronik miyeloid lösemi (KML), Polisitemia vera, Esansiyel trombositemi, Primer miyelofibrozis, Sistemik mastositoz, Kronik eozinofilik lösemi, Kök hücre lösemi
2. **JAK2 nokta mutasyonu hangi miyeloproliferatif hastalıkta en fazla görülür...** Polisitemia vera
3. **c-KİT nokta mutasyonu, c-KİT kinaz aktivasyonu hangi miyeloproliferatif hastalık için tipiktir...** Sistemik mastositoz
4. **Loeffler endokarditi ile ilişkili olan miyeloproliferatif hastalık hangisidir...** Kronik eozinofilik lösemi
5. **FGFR1 füzyon genlerinin görüldüğü ve lenfoblastik lösemi-lenfoblastik lenfoma ile birlikteliği olabilen miyeloproliferatif hastalık hangisidir...** Kök hücre lösemi

HİSTİYOSİTOZLAR

1. **Langerhans hücreli histiyositoz için en çok kullanılan tanı koydurucu immün belirteç aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2015 Orijinal)

A) CD30 **B)** CD 15
C) CD 1A **D)** CD 3
E) LCA

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Histopatolojik incelemede sitoplazmada Langerin proteinleri içeren Birbeck granülleri saptanan bir lezyonda aşağıdaki yüzey moleküllerinden hangisi pozitiftir? (Eylül 2015 BENZERİ)

A) CD 30 B) CD 15
C) CD 1a D) CD 3
E) LCA

Doğru cevap: C

Son yılların en çok sorulan patoloji sorularından biri immünhistokimyasal boyanma özellikleridir. Tümör hücrelerinin eksprese ettiği yüzey molekülleri tümör tanılarında çok değerli olduğu için mutlaka bilinmelidir.

CD1a: Langerhans hücreli histiyositozlar, sitoplazmada Birbeck granülleri içerir. Bu granüller tenis raketine benzerler ve langerin denilen protein içerirler. Tümör hücreleri **HLA-DR, S-100 ve CD1a** eksprese ederler.

CD 30: Anaplastik büyük hücreli lenfoma, Reed-Sternberg hücresi-Hodgkin lenfoma (Lenfosit predominas tip hariç)

LCA (leucocite common antigen): Lenfomalar

CD 15: Reed-Sternberg hücresi-Hodgkin lenfoma (Lenfosit predominas tip hariç)

CD 3: Tüm T lenfositler.

İntermediyate Flamentler:

Intermediate flament ve pozitif bulunduğu kanserler	
Sitokeratin	Epitelyal tümörler
EMA antijeni	Epitelyal membran (bütün kanserler)
LCA (CD45)	Leucocite Common Antigen (tüm lenfomalar)
Desmin	Çizgili ve düz kas tümörleri
Vimentin	Mezenkimal tümörler
Nörofilament(NSE)	Nöronal tümörler
Sinaptofizin	Nöronal tümörler
Glial filament	Glial tümörler
S-100	Malign melanom, nörojenik tümörler, mezotelyoma
HMB-45	Malign melanom
Kromagranin	Endokrin organ kanserleri
Mel A	Malign melanom
vWF, CD 31, CD 34 ve lektirler	Vasküler neoplaziler

Histiyositozlar için ipuçları:

Langerhans Hücreli Histiyositozis:

- Bu hücrelerin normalde izlendiği yerler **deri ve mononükleer fagositik sistemdir.**
- Sitoplazmalarında **Birbeck granüllerinin** bulunuşu spesifiktir. Bu granüller tenis raketine benzerler ve **Langerin** denilen protein içerirler.
- Tümör hücreleri **HLA-DR, S-100 ve CD1a ekprese** ederler.
- Normal epidermal Langerhans hücreleri CCR6 ekprese ederken neoplastik olanları CCR6 (Ligandı CCL20-deri ve kemikte bulunur) ve CCR 7 (ligandı CCL-19 ve CCL-21/Lenfoid organlarda bulunur) eksprese eder.
- Bu tümör BRAF V600e mutasyonuyla ilişkilidir.

Multifokal Multisistem Langerhans Hücreli Histiyositoz (Letterer-Siwe Hastalığı):

- Sıklıkla **2 yaşın altında** görülür. Nadiren erişkinleri etkiler.
- Gövdenin ön ve arka tarafıyla birlikte kafa derisinde seboreik erupsiyonlara benzer deri lezyonları tipiktir.
- Hepatosplenomegali, lenfadenopati, pulmoner lezyonlar ateş, sık enfeksiyon ve son aşamada litik kemik lezyonlarıyla karakterizedir.

Unifokal ve Multifokal Unisistem Langerhans Hücreli Histiyositoz (Eozinofilik Granülom):

- Langerhans hücreleriyle birlikte eozinofil, lenfosit, plazma hücresi ve nötrofil çoğalmasıyla karakterizedir. Eozinofiller genellikle baskındır.
- Kemiklerin medüller kavitesinden başlar. Özellikle **kafatası, kosta ve femur** etkilenir.
- Unifokal lezyonlar **büyük çocuklarda ve erişkinlerde** görülür. Unifokal lezyonlar iyi prognozludur. Bazen kendiliğinden bile gerileyebilirler. Lokal eksizyon veya RT ile de iyileşebilirler.
- Multifokal unisistem hastalık ise daha **genç çocukları etkiler.** Multipl eroziv kemik lezyonları ve yumuşak doku tutulumu olabilir. Arka hipofizin ve hipotalamusun tutulmasından dolayı diapedes insipitus ortaya çıkar. Kafatasında litik lezyonlar, **diapedes insipitus** ve egzoftalmus Hand Schuller-Christian hastalığı olarak bilinir.

Pulmoner Langerhans Hücreli Histiyositoz:

- **Sigara içen erişkinlerde** görülebilir. Spontan olarak veya sigaranın kesilmesiyle gerileyebilir.
- Gerçek bir neoplaziden ziyade reaktif hiperplazi olarak kabul edilir.

2. Beş yaşındaki hasta, boyunda şişlik şikâyetiyle getiriliyor. Lenf nodu biyopsisinde, normal yapının bozulduğu ve lenf nodunun neoplastik hücreler tarafından infiltre edildiği dikkat çekiyor. İmmünohistokimyasal incelemede, neoplastik hücrelerin CD68, S100 ve CD1a ile boyandıkları saptanıyor.



Yukarıda mikroskobik görüntüsü verilen bu hastalıkla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Neoplastik hücrelerin elektron mikroskobik incelemesinde Birbeck granülleri saptanabilir.
B) Prognoz, hastalığın başlama yaşıyla ilişkilidir.
C) Kemik tutulumu görülür.
D) Neoplastik hücreler melanositlerden köken alır.
E) Neoplazm BRAF V600E mutasyonuyla ilişkilidir.

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> Boyun lenf nodundan biyopsi yapılan bir çocukta lenf nodunu infiltre eden neoplastik hücrelerin sitoplazmalarında Birbeck granüllerinin ve bu granüllerin Langerin proteinleri içerdiği görülüyor.
>
> **Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2017 BENZERİ)
>
> A) Burkitt Lenfoma
> B) Nodüler sklerozan Hodgkin lenfoma
> C) Lenfosit predominant Hodgkin lenfoma
> D) Langerhans hücreli histiyositozis
> E) Foliküler lenfoma
>
> ***Doğru cevap: D***

Son yıllarda Langerhans hücrelerinden köken alan tümörler sık sık sorulmaya başlandı. Gerçi soruda çok çok önemli ipuçları verildiğinde tek başına bile soruyu çözdürüyorlar. Mesela "CD1a pozitifliği" gibi.

Langerhans hücreli histiyositozis, sitoplazmalarında tenis raketine benzeyen **Birbeck granülleri** ve bu granüller içinde **Langerin** denilen protein içeren tümör hücrelerinden meydana gelir. Tümör hücreleri **HLA-DR, S-100 ve CD1a** eksprese ederler.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Burkit lenfoma, çocuklarda daha çok ekstranodal tutulum ile karakterize, yüksek grade, B lenfositlerinden köken alan bir Non-Hodgkin lenfoma tipidir.

Nodüler sklerozan Hodgkin lenfoma, genç yaşlarda görülen, boyunda lenfadenopati yapabilen, **CD 15 ve 30 pozitif** Reed-sternberg hücreleri ile karakterize bir Hodgkin lenfoma tipidir.

Lenfosit predominant Hodgkin lenfoma, gençlerde görülen, **CD15 ve 30 ile negatif, CD20 pozitif** boyanan Reed-Sternberg hücrelerinden oluşan bir Hodgkin lenfoma tipidir.

Foliküler lenfoma, ileri yaşlarda görülen, iyi diferansiye, **CD19 ve CD20 pozitif** bir Non-Hodgkin lenfoma tipidir.

3. Oyun oynarken düşen 6 yaşındaki erkek çocuğun kafa grafisinde; düzgün sınırlı, çevresinde yeni kemik yapımı olmayan, 2 cm çaplı, litik bir lezyon saptanıyor.

Bu lezyonun en olası tanısı aşağıdakilerden hangisidir? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Multipl miyelom
B) Ewing sarkomu
C) Eozinofilik granülom
D) Metastatik nöroblastom
E) Metastatik böbrek kanseri

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdakilerden hangisi eozinofilik granülomun özelliklerinden değildir?** (Ağustos 2017 BENZERİ)
>
> A) Özellikle kafa tası, femur ve kostalarda düzgün sınırlı litik lezyonlar yapar
> B) Sıklıkla çocukluk çağında görülür
> C) Langerhans hücrelerinden köken alır
> D) Tümör hücreleri CD1a eksprese eder
> E) Bilgisayarlı tomografi incelemesinde soğan kabuğu manzarası görülür
>
> ***Doğru cevap: E***

Eozinofilik granülomun özelliklerini detaylı bir şekilde sorgulayan bir soru.

Eozinofilik Granülom (Unifokal ve multifokal unisistem langerhans hücreli histiyositoz)

- **Langerhans hücrelerinin malignitesidir.**
- Langerhans hücreleriyle birlikte eozinofil, lenfosit, plazma hücresi ve nötrofil çoğalmasıyla karakterizedir. Eozinofiller genellikle baskındır.
- **Sıklıkla kafa tası, femur ve kostalarda düzgün sınırlı litik lezyonlar yapar.**
- Unifokal lezyonlar büyük çocuklarda ve erişkinlerde görülür. **Unifokal lezyonlar iyi prognozludur.** Bazen kendiliğinden bile gerileyebilirler. Lokal eksizyon veya RT ile de iyileşebilirler.
- **Multifokal unisistem** hastalık ise daha **genç çocukları** etkiler. Multipl eroziv kemik lezyonları ve yumuşak doku tutulumu olabilir. Arka hipofizin ve hipotalamusun tutulmasından dolayı **diapedes insipitus** ortaya çıkar. Kafatasında litik lezyonlar, diapedes insipitus ve egzoftalmus **Hand Schuller-Christian** hastalığı olarak bilinir.
- **Tümör hücreleri tipik olarak** HLA-DR, S-100 ve CD1a eksprese ederler.

Ewing Sarkom (PNET)

- Çocukluk çağı ve adölesanda kemik ve yumuşak dokulardan kaynaklanan primitif malign neoplazmdır.
- **Çocuklarda osteosarkomdan sonra ikinci sık görülen kemik sarkomudur. Tüm kemik sarkomları içinde en erken yaşta görülendir.**
- Agresif bir tümördür ve **küçük, yuvarlak mavi hücreli tümörler** grubunun bir üyesidir. Diğerlerinden farklı olarak hücrelerin dar sitoplazmalarında PAS (+) glikojen bulunur.
- En sık görülen bölgeler **femur, tibia ve pelvistir.**
- Sıklıkla **diyafizin** medüller kavitesinden çıkar ve medüller kaviteyi ekspansif genişletir. Bu genişleme alanının çevresinde lameller reaktif kemik yapımı söz konusudur, bu tipik **soğan zarı görünümünü** yapar.
- **Homer-Wright rozetleri bulunur.**
- Tümörde reaktif kemik yapımı görülebilir, fakat neoplastik hücreler osteoid yapmazlar.
- **Klinikte ağrı, lokal inflamasyon ve ateş sıklıkla bulunur (osteomiyelitle karışır).**
- **t (11; 22), NSE (+), PAS (+), CD 99 (+), Fli gen mutasyonu (+)** saptanır.

Multipl Miyelom

- 6. dekad hastalığıdır. **En sık izlenen malign plazma hücre diskrazisidir.**
- Kemik iliğindeki neoplastik plazma hücrelerinin **monoklonal proliferasyonudur** ve genelde tüm iskelet sisteminde, özellikle de sırasıyla **vertebra, kosta, kafa tası, pelvis, femur, klavikula ve skapula** kemiklerinde mutifokal litik lezyonlar görülür (zımba deliği tarzı 1-4 cm çaplı lezyonlar).
- Ig ağır zincir monoklonalitesi (M komponenti) olguların **%60'ında IgG'den** oluşur.
- **Mott cell (benekli hücreler)** ve **flame cell (alev hücreleri)** burada görülür.
- Multiple miyelomlarda **hiperkalsemi** tipiktir. Patolojik fraktürler görülebilir.
- En az **%50 olguda multifaktöriyel renal yetmezlik gelişir.** Multipl miyelomda böbrek yetmezliğinin en önemli nedeni **Bence -Jones proteinürisi ve amiloidozdur.**

Nöroblastom

- Nöroblastik tümör grubundandır. Bu tümörler **en sık adrenal medulla ve sempatik ganglionlardan köken alan, kendiliğinden gerileyebilen tümörlerdir.**
- **1 yaş altı infantlarda en sık tanı alan malign tümördür.** Çocukluk çağının en çok görülen ekstrakraniyal solid tümörüdür.
- Çoğu sporadik, çok az bir kısmı ailesel geçişlidir. Nöroblastomun ailevi yatkınlığından sorumlu gen **ALK (anaplastik lenfoma kinaz)** genidir.
- Mikroskopisinde nörofibriller bir zeminde solid üremiş undiferansiye küçük yuvarlak hücreler ve beraberinde tipik psödorozetler **(Homer-Wright)** oluşturan bir tümördür.
- Hızla ve yaygın metastaz yapan bir tümördür. Hastalarda ilk bulgular genelde metastazlar nedeni ile ortaya çıkar. Abdominal kitle, ateş ve kilo kaybı izlenir. **En çok katekolamin sentezlerler. VMA ve homovalinik asidin idrarada saptanması tanıya yardımcıdır.**
- **Metastazlar lenf noduna, hematojen olarakta karaciğer, akciğer, kemik iliği ve kemiklere olur.** Orbita metastazlarında panda gözü/rakun gözü manzarası ortaya çıkar (Bu görünüm kafa taban kırıklarında da oluşabilir). Deri metastazlarında derin mavi renk değişikliğine **'blueberry muffin baby'** denir.
- Nöroblastomda kitle orta hattı geçer, yüzeyi düzensizdir ve grafide kalsifikasyon gösterir.

Renal Hücreli Kanser

- **İleri yaşta görülür.**
- **Etyolojide en sık sigara yer alır.**
- **En sık şeffaf hücreli subtipi görülür.**
- Klinik triyadı **kostovertebral açı hassasiyeti, palpabl kitle** ve **hematüridir.**
- **Polistemi,** hiperkalsemi, hipertansiyon, hepatik disyonksiyon, feminizasyon- maskulinizasyon, Cushing sendromu, eozinofili, lökomoid reaksiyon ve amiloidoz yapabilir.
- Renal hücreli kanser renal vene girerek V.cava inferior'a ve sağ kalbe kadar uzanabilir.
- **En sık akciğere metastaz** yapar.
- Grade'lemesinde **çekirdek anaplazisini** esas alan **Fuhrman Grade'leme sistemi** kullanılır.

Histiyositozlar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **BRAF V600e mutasyonu görülen hastalık..** Langerhans hücreli histiyositoz
2. **Birbeck granülleri hangi hastalıklarda görülür...** Langerhans hücreli histiyositozlar
3. **Neoplastik langerhans hücrelerinin non-neoplastik langerhans hücrelerinden farkı nedir...** Normal epidermal langerhans hücreleri CCR6 eksprese ederken neoplastik olanları CCR6 (Ligandı CCL20-deri ve kemikte bulunur) ve CCR 7 (ligandı CCL-19 ve CCL-21/Lenfoid organlarda bulunur) eksprese eder.
4. **Langerhans hücreli histiyositozlar nelerdir...** Multifokal multisistem Langerhans hücreli histiyositoz (Letterer- Siwe Hastalığı), Unifokal ve Multifokal unisistem Langerhans Hücreli Histiyositoz (Eozinofilik Granülom), Pulmoner Langerhans Hücreli Histiyositoz
5. **Hand Schuller-Christian hastalığının kliniği nedir...** Langerhans hücreli histiyositoz ile Kafatasında litik lezyonlar, diabetes insipidus ve egzoftalmus birlikteliğidir.
6. **Sigara içen erişkinlerde görülen, spontan olarak veya sigaranın kesilmesiyle gerileyebilen ve gerçek bir neoplaziden ziyade reaktif hiperplazi olarak kabul edilen langerhans hücreli histiyositoz nedir....** Pulmoner Langerhans Hücreli Histiyositoz

TİMUS HASTALIKLARI

1. **Timusta lenfoid foliküllerin ortaya çıkmasıyla karakterli hiperplazi en sık aşağıdakilerin hangisinde görülür?** (Nisan 2009)

   A) DiGeorge sendromu
   B) Miyastenia gravis
   C) Hodgkin hastalığı
   D) Ortak değişken immune yetmezlik sendromu
   E) Enfeksiyöz mononükleoz

Doğru cevap: B

Kafa çalıştırmaya ve direkt bilgiyi kullanmaya yönelik bir soru!!!!

Myastenia gravis hastalığı, post sinaptik asetil kolin reseptörlerine karşı antikorların olduğu bir hastalıktır. En sık **timik hiperplazi, sonra timoma eşlik eder.**

DiGeorge sendromu'nda 3.ve 4. faringeal arklar gelişmeyeceği için buralardan gelişecek yerler gelişmez. Timik atrezi, paratiroidlerde hipoplazi olur.

Hodgkin hastalığı, bir lenfoma olup özellikle servikal lenf nodlarından başlar ve **Reed - Strenberg** hücreleri karakteristiktir.

Common değişken immün yetmezlikte, B lenfositlerin plazma hücrelerine dönüşümü yoktur.

Dolayısıyla B lenfositlerin düzeyi artar ve B lenfositlerin bulunduğu lenfoid foliküllerde hiperplazi olur.

Enfeksiyöz mononükleozda, etken **EBV'dir**. Genellikle lenfadenopati ve hepatosplenomegali ile gelir. Periferde artan **Downey hücreleridir** (CD 8 lenfositler). Dolayısıyla lenf nodlarının parakortikal bölgeleri hiperplaziye uğrar.

2. **Timomalar sıklıkla aşağıdakilerden hangisi ile birlikte bulunur?** (Eylül 97)

   A) Miyastenia Gravis
   B) Diabetes Mellitus
   C) Multiple Skleroz
   D) Von Recklinghausen hastalığı
   E) Myositis ossifikans

Doğru cevap: A

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Miyastenia Gravis'li (MG) hastaların **2/3**'ünde **timus hiperplazisi, % 15**'inde **timoma** mevcuttur. Timomalı hastaların % 50'sinde MG görülür. MG timoma ile birlikte olduğunda hastalık genellikle ağırdır ve Tip 1 olarak sınıflandırılır. Asetilkolin reseptör antikoru düzeyi yüksektir.

Diğer hastalıkların seyrinde timoma ya da timik hiperplazi eşlik etmez.

3. Elli altı yaşındaki kadın hasta Myastenia gravis tanısı ile 3 yıldır takip ediliyor. Son kontrolünde ön mediastende 5 cm çaplı kitle saptanıyor ve kitle total olarak çıkartılıyor. Tümörün mikroskobik incelemesinde lobular yapıda olduğu, neoplastik epitelyal hücreler ve neoplastik olmayan lenfositlerden oluştuğu görülüyor.

   Bu hastanın tümöründe aşağıdaki alt tiplerden hangisi en kötü prognoz ile seyreder? (Nisan 2016 Orijinal)

   A) A B) B1 C) B2 D) B3 E) AB

Doğru cevap: D

Zor soru; ancak zor olması Robbins başta olmak üzere klasik referans TUS patoloji kitaplarında yer almaması; ileri düzey patoloji kitaplarında kullanılan bir sınıflamanın sorulması nedenli.

2004 yılında yayınlanan ve halen geçerliliğini koruyan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Timik Tümörler Sınıflamasında yer alan timik epitelyal tümörler

Timoma	Timik karsinom
• Tip A • Tip AB • Tip B1 • Tip B2 • Tip B3 • Mikronodüler timoma • Metaplastik timoma • Mikroskopik timoma • Sklerozan timoma • Lipofibroadenoma	• Skuamöz hücreli karsinom (En sık) • Bazaloid karsinom • Mukoepidermoid karsinom • Lenfoepitelyoma benzeri karsinom • Sarkomatoid karsinom • Berrak hücreli karsinom • Adenokarsinom • Papiller adenokarsinom • t(15;19) translokasyonu gösteren karsinom • İyi diferansiye nöroendokrin karsinom • Tipik karsinoid • Atipik karsinoid • Az diferansiye nöroendokrin karsinom ▪ Büyük hücreli nöroendokrin karsinom ▪ Küçük hücreli karsinom, nöroendokrin tip • İndiferansiye karsinom • Kombine timik epitelyal tümörler (nöroendokrin karsinomlar dahil)

Bu sınıflama günümüzde pek çok patoloji merkezi tarafından da tercih edilmemektedir.

Tip A timoma; Sinonimleri: İğsi hücreli timoma, medüller timoma

Tip AB timoma; Sinonimleri: Mikst timoma

Tip B1 timoma; Sinonimleri: Lenfositten zengin timoma, lenfositik timoma, organoid timoma, ön planda kortikal timoma

Tip B2 timoma; Sinonimleri: Kortikal timoma, mikst lenfositik epitelyal timoma, lenfositik timoma

Tip B3 timoma; Sinonimleri: İyi diferansiye timik karsinom, epitelyal timoma, skuamoid timoma

Sonuç olarak iyiden kötüye göre bir sınıflamadır. Tip A benign, Tip AB genellikle benign, Tip B ise:

- B1; iyi diferansiye kapsül invazyonu olan tümör
- B2; orta diferansiye kapsül invazyonu olan tümör
- B3; kötü diferansiye kapsül invazyonu olan tümör olarak ifade edilir.

Bu nedenle en kötü prognozlu olan Tip B3'tür.

4. Timik karsinomların en sık görülen morfolojik tipi aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2016 Orijinal)

A) Skuamöz hücreli karsinom
B) Adenokarsinom
C) Karsinosarkom
D) Küçük hücreli karsinom
E) İndiferansiye karsinom

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Timus tümörlerinin en az görülen tipi aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2016 BENZERİ)

A) Non-invazif timoma
B) B1 iyi diferansiye invazif timoma
C) B2 orta difernasiye invazif timoma
D) B3 kötü diferansiye invazif timoma
E) Timik karsinom

Doğru cevap: E

Timus gibi görece diğerlerine göre geri planda kalmış ve pratikte nadir görülen konularda en azından 'en sık' bilgilerini gözden geçirmekte fayda vardır.

Timik karsinom: **En sık skuamöz hücreli karsinom,** sonra lenfoepitelyoma benzeri kanser (Nazofarenks kanseri ile benzer) tipinde görülür. En sık akciğerlere metastaz yapar.

Timus tümörlerinin görülme sıklıkları:

- Non-invazif timoma: % 65-70
- İnvazif timoma (B1-B2-B3): %20-25
- Timik karsinom: < %5

3. sorunun açıklamasına bakınız.

Timus Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Timik hiperplazi nedenleri nelerdir...** En sık myastenia graviste görülmekle birlikte graves hastalığı, SLE (sistemik lupus eritematozus), skleroderma, romatoid artrit ve diğer otoimmün hastalıklarda da görülür.
2. **Timoma hangi hücrelerden köken alır...** Timik epitel hücrelerden
3. **Timomanın malignite kriteri...** Kapsül invazyonu

Dalak İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Dalağın primer lenfoması nedir...** marjinal zon lenfoma
2. **Dalakta lösemi lenfoma en sık beyaz pulpayı saçlı hücreli lösemi ise kırmızı pulpayı tutar.**
3. **Dalağın en sık primer benign tümörü...** hemanjiyom ve lenfanjiyom
4. **Dalağın en sık primer malignitesi...** anjiyosarkom
5. **Sadece dalakta görülen ve özelleşmiş endotel hücrelerden köken alan tümör...** Littoral hücreli anjiyom
6. **SANT (Sklerotik anjiyomatöz nodüler transformasyon) hangi organa özgüdür...** dalak
7. **Dalakta görülen gamma gandy nodülleri nelerden oluşur...** Dalakta konjesyon sonrası oluşur. Hemosiderin ve kalsiyum içeren fibröz dokudur

Lenf Nodu İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Akut non-spesifik lenfadenitler en sık hangi lenf nodunda görülür...** servikal
2. **Lenf nodunda foliküler hiperplazi nedenleri...** Romatoid artrit, toksoplazma, HIV (Human Immunodeficiency Virus) enfeksiyonunun erken dönemleri
3. **Akut viral enfeksiyonlar ve aşılar ile dilantin ve fenitoin gibi ilaçların kullanımında görülen kronik non-spesifik lenfadenit tipi...** Parakortikal lenfoid hiperplazi
4. **Lenf nodunda parakortikal hiperplazi hangi durumda görülür...** Viral enfeksiyonlar (Özellikle EBV (Epstein Barr Virüs))
5. **Kanserlerin drene olduğu lenf düğümlerinde izlenen lenf nodu histopatolojisi...** Sinüzal histiyositozis (retiküler hiperplazi)
6. **Kanserinin lenf nodu metastazında tümör hücreleri lenf nodunda ilk nerede gözlenir...** subkortikal sinüsler
7. **Foliküler Hiperplazi-Foliküler Lenfoma ayrımı (Foliküler hiperplazide olan, lenfomada olmayanlar)...** Tingible body makrofajlar, mitoz sık, mantle zone var, germinal merkezde polarite var (Sentrosit ve sentroblast)
8. **Foliküler lenfomada olan, hiperplazide olmayanlar...** t(14;18), Bcl-2 gen ekspresyonu



SİNDİRİM SİSTEMİ HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

ORAL KAVİTE HASTALIKLARI

1. Ağız mukozasında gelişen aftöz ülser, aşağıdaki sistemik hastalıklardan hangisinin temel bulgularından biridir? (Eylül 2003)

A) Sarkoidoz **B)** Tüberküloz
C) Behçet hastalığı **D)** Sistemik skleroz
E) Sistemik amiloidoz

Doğru cevap: C

Oral aftlar özellikle Behçet ve Crohn soruları için tanı kriterlerinden biridir. Bu nedenle soruda bu iki hastalığa dikkat etmek gerekir.

Behçet hastalığı:

Behçet hastalığında morbiditenin en sık nedeni göz tutulumudur (üveit). **Multisistemik** bir hastalıktır. Behçet hastalığı genellikle 2.ve 7. dekadlar arasında başlar. Hastalık her iki cinste de görülmekle beraber genç erkeklerde daha ağır seyreder.

Etyoloji:

HLA-B5 pozitiftir. Virüsler ve streptokokların rolü olabileceği düşünülmektedir. **Paterji** testinin negatif olması tanıyı ekarte etmez.

Tanı kriterleri:

Rekürren oral ülsere ilaveten **rekürren genital ülserasyon, göz tutulumu, deri tutulumu veya paterji** fenomeninden 2'sinin daha varlığı tanı için yeterli sayılmaktadır.

Diğer şıklarda verilen hastalıklarda tekrarlayan oral aftlar görülmez.

2. Erişkinin ağız mukozasında en sık izlenen malign tümör tipi aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2002)

A) Adenoid kistik karsinom **B)** Malign melanom
C) Bazal hücreli karsinom **D)** Adenokarsinom
E) Skuamöz hücreli karsinom

Doğru cevap: E

Oral kavite ile ilgili patolojide nadiren soru sorulur. Özellikle döşeyici epitelinin skuamöz olmasından dolayı en sık malign tümörünün skuamöz hücreli karsinom olduğunu bilmek önemlidir.

Oral kavite kanserlerinin çoğu **skuamöz hücreli karsinom**dur. Yaşlıda ve erkekte 2 kat fazla görülür.

Etyolojide, **tütün,** % 50 yakını yakını malignite dönüşen **eritroplaki, lökoplaki, HPV tip 16, 18, 31, uzamış irritasyon ve alkol bağımlılığı**ve tartışmalı olarak Plummer-Vinson sendromu vardır

En sık görüldüğü yer aynı zamanda lökoplakininde çok sık görüldüğü yer olan **alt dudak laterali vermillion sınırı**dır. Sonra ağız tabanı ve hareketli dilin lateral kısımları gelir. 5 yıllık survey dudak kanserinde %91, dil tabanı, farinks ve ağız tabanında %30'dur.

Adenoid kistik karsinom tükürük bezlerinden, **malign melanom ve bazal hücreli karsinom** en sık deriden çıkar.

Oral kavitede **adenokarsinom** görülmez.

3. Aşağıdaki anatomik lokalizasyonların hangisinde HPV ilişkili skuamöz hücreli karsinom görülmesi diğerlerine göre daha olasıdır? (Şubat 2018 Orijinal)

A) Orofarinks **B)** Nazofarinks
C) Larinks **D)** Paranazal sinüsler
E) Nazal kavite

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Orofarinks kanseri için aşağıdakilerden hangisi doğru değildir? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) Olguların az bir kısmında HPV 16 saptanır.
B) Alkol ve sigara etyolojide yer alır.
C) Etyolojide HPV saptananlar daha iyi prognoza sahiptir.
D) Multiple odaklı primer kanserler görülebilir.
E) Metastazlar sıklıkla lenf noduna olur.

Doğru cevap: A

Orofarinks kanseri etyolojisinde son yıllarda HPV'nin sıklığı çok fazla artmıştır. Neredeyse %70-80 vakada HPV (+)'liği söz konusudur.

- **Orofarenks kanseri**
  - Olguların %70-80'inde etyolojide HPV 16 bulunmaktadır. Ancak sigara ve alkol de etyolojide yer alır. HPV ile ilişkili olanlar daha erken yaşlarda görülür ve daha iyi prognozludur. Sıklıkla primer tümör multipl odaklıdır. Metastazlar sıklıkla lenf noduna olur.
- **Nazofareks kanseri**
  - Sık neden EBV'dir. Ayrıca fermente gıdalar ve sigara da neden olabilir. Servikal lenf noduna yayılması tipiktir.

- **Larinks Kanseri**
  - İleri yaş erkekte görülür. Etyolojide en önemli faktör sigaradır. Ayrıca alkol, asbest, radyasyon ve nadiren HPV bulunur.
- **Paranazal Sinüs-Nazal Kavite Maligniteleri**
  - Maligniteler en sık maksiller sinüste görülür. Etyolojide nikel, krom ve mobilya sanayide çalışmak yer alır.

Oral Kavite Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Hangi oral kavite lezyonundan alınan biyopside içinde Cowdry A inklüzyonları içeren multinükleer dev hücreler izlenir...** Herpes virüs enfeksiyonu
2. **AIDS hastalarında görülen EBV (Epstein Barr Virüs)'nin yol açtığı malignleşmeyen oral lezyon hangisidir...** Hairy lökoplaki
3. **Lökoplakinin en önemli etiyolojisi hangisi...** Tütün kullanımı
4. **En kötü prognozlu oral kavite kanseri lokalizasyonu hangisidir...** Ağız tabanı (en iyi prognozlu lokalizasyon alt dudak)
5. **Uzun süren pulpit sonucunda oluşan odontojenik kist...** Periapikal kist
6. **Ameloblastoma veya skuamöz hücreli kansere dönebilen odontojenik kist...** Dentigeröz kist
7. **Gorlin sendromunda görülebilen odontojenik kist...** Odontojenik keratokist
8. **Odontojenik epitel kökenli, grade sabun köpüğü manzarası görülen tümör...** Ameloblastom

TÜKÜRÜK BEZİ HASTALIKLARI

1. **Sialolithiazis <u>en sık</u> nerede görülür?** (Eylül 98)

A) Stenon kanalı
B) Parotis
C) Sublingual bez
D) Submandibuler bez
E) Minör tükrük bezleri

Doğru cevap: D

Tükürük bezi soruları "en"li spot bilgilerin sık sorulduğu konulardan biridir. "En sık taş, en sık inflamasyon, en sık tümör hangi bezde görülür?" gibi.taşlarının en sık yerleştiği tükürük bezi

Sialolitiazis (tükrük bezi taşı), en sık % 80-85 oranında **submandibuler bezde** görülür. Yemekler sırasında kolik tarzı ağrı tipiktir. Enfeksiyona zemin hazırlar

2. **Aşağıdakilerden hangisinde taş <u>daha sıklıkla</u> görülür?** (Eylül 91)

A) Sublingual
B) Submandibuler
C) Parotis
D) Damak yüzeyi
E) Dil tabanı

Doğru cevap: B

1. sorunun açıklamasına bakınız

3. **Pleomorfik adenom <u>en sık</u> aşağıdakilerden hangisinden köken alır?** (Nisan 2004)

A) Hipofiz
B) Tiroid
C) Tükrük bezi
D) Ter bezi
E) Karaciğer

Doğru cevap: C

Pleomorfik adenom ile ilgili çok sayıda TUS sorusu soruldu. En sık tümör olması, bifazik komponent içermesi, benign olması, genç-orta yaşta görülmesi çok önemli özellikleridir.

Pleomorfik adenom (Benign mikst tümör):

- **En sık** görülen tükrük bezi tümörüdür.
- **30- 50 yaş** arasında görülür ve benigndir.
- En sık **parotise** yerleşir.
- Histolojide **miksoid bir stroma ve kondroid görünümlü alanlar içinde epitelyal diferansiyasyon alanları** görülür. Stroma genellikle kıkırdak içermekle birlikte kemik dahi içerebilir. O yüzden **mikst tümör** denilmektedir.
- **PLAG** gen muatasyonu görülür.
- Benign seyirli, yavaş büyür ve kapsüllüdür. Ancak kapsül etrafına mikroinvazyonları vardır. Bu yüzden kapsülden çıkarmak yeterli olmaz. Yüzeyel parotiste, ağrısız şişlik olarak görülür.

Warthin tümörüikinci sıklıktadır.

Parotis kaynaklı en sık malign tümör; mukoepidermoid karsinomdur. İkinci sırada klasik adenokarsinom bulunur.

Minör tükrük bezi kaynaklı en sık malign tümör ise adenoid kistik karsinomdur Tüm tükrük bezleri düşünüldüğünde en sık malign tümör ise yine **mukoepidermoid karsinom**dur.

Tükrük bezi tümörlerinin % 80'i parotiste görülür. Submandibuler bezlerde gelişen bir tümör parotiste gelişen tümörlerden daha kötü prognozludur. En yüksek oranda kistleşme gösteren tükrük bezi tümörü Warthin tümörüdür. Warthin tümörünün diğer adı **Papiller Kistadenoma Lenfomatosum'dur.**

4. Yirmi iki yaşında erkek hasta parotis bölgesinde 6 aydır var olan kitle şikayetiyle başvuruyor. Fizik muayenede kitlenin düzgün sınırlı hareketli ve lastik kıvamında olduğu saptanıyor. Kitlenin histolojisinde glandüler yapılar oluşturan epitelyal komponent ve kıkırdak diferansiyasyonu gösteren stroma görülüyor.

Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2014 Orijinal)

A) Oksifilik adenom
B) Pleomorfik adenom
C) Adenoid kistik karsinom
D) Warthin tümörü
E) Mukoepidermoid karsinom

Doğru cevap: B

Pleomorfik adneom tükürük bezi tümörleri içinde içerik açısından en zengin TUS kaynağıdır. Tüm özeliklerini bilmek zorundayız.

3. sorunun açıklamasına bakınız.

Mukoepidermoid karsinom:

- En sık görülen **malign** tükrük bezi tümörüdür.
- En sık **parotisten** ortaya çıkar.
- Hem bez epiteli hem skuamöz epitel içerir. Eğer bez epiteli çoksa düşük dereceli, skuamöz epitel çoksa yüksek derecelidir.
- **Radyoterapi alanlarda sıklığı artar.**
- **T (11;19)** tipiktir.

Warthin tümörü (Papiller kistadenolanfomatosum):

- Pleomorfik adenomdan sonra **en sık görülen 2. tükürük bezi tümörüdür.**
- Sadece **parotisten** ortaya çıkan **benign** bir tümördür.
- **Yaşlılarda** görülür ve **sigara** ile ilişkilidir.
- **Bilateral** görülebilir.
- Histolojide **lenfoid foliküller** ve çift sıra epitelle döşeli olması tipiktir.

Adenoid kistik kanser:

- **En kötü prognozlu** tükrük bezi tümörüdür.
- **Perinöral invazyon** yapar, (pankreas ve prostat gibi).
- En sık **minör tükrük bezlerinde** görülür (Özellikle damakta).
- Deri eklerinin tümörü olan slindroma'ya benzer.

Oksifilik adenom:

- Eozinofili sitoplazmalı hücrelerle döşeli adenomdur. Nadir görülür.

5. Kırk yaşındaki kadın hastaya sol parotiste yavaş büyüyen, ağrısız, sert ve mobil kitle nedeniyle parotidektomi yapılıyor. Mikroskobik incelemede miksokondroid stroma içeren kapsüllü tümör görülüyor.

Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2016 Orijinal)

A) Adenoid kistik karsinom
B) Warthin tümörü
C) Pleomorfik adenom
D) Duktal papillom
E) Mukoepidermoid karsinom

Doğru cevap: C

Klinikopatolojik özellikleri verilerek sorulmuş kolay bir tükürük bezi tümörü sorusudur. Tükürük bezi tümörleri ile ilgili son yıllarda hemen her TUS soru gelmekte, benzer bir pleomorfik adenom sorusu yakın zamanda da sorulmuştu. Tükürük bezlerinin en sık görülen tümörü olan pleomorfik adenomun bir mikst tümör olduğu ve histopatolojisi bilinmelidir.

Sorudaki 'yavaş büyüyen, ağrısız, sert ve mobil kitle' ve 'kapsüllü tümör' ifadeleri benign tümör lehine bulgulardır. Demek ki soruda parotis yerleşimli benign tümör sorulmakta, bu mantıkla D ve E seçeneklerindeki karsinomları ekarte edebiliriz.

3-4. soruların açıklamasına bakınız

Duktal papillom, minör tükürük bezlerinin seyrek görülen tümörlerindendir. İnverted duktal papillom ve intraduktal papillom olmak üzere duktus sisteminin farklı bölümlerinden köken alan iki morfolojik tipi vardır. Mikroskopide kistik genişlemiş duktuslar ve lümeni kısmen dolduran hücresel proliferasyon saptanır.

6. Tükrük bezlerinde <u>en sık</u> görülen tümör aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 97)

A) Adenoid kistik karsinom
B) Mukoepidermoid karsinom
C) Adenoid kistik karsinom
D) Pleomorfik adenom
E) Hemanjiyom

Doğru cevap: D

3-4. soruların açıklamasına bakınız

Hemanjiyom, damarın en sık görülen benign tümörüdür ve sıklıkla çocuklarda cilt altı, erişkinlerde karaciğere yerleşir.

7. Aşağıdaki tümörlerden hangisi tükrük bezlerinde <u>en sık</u> görülen tümördür? (Nisan 89)

A) Adenoid kistik karsinom
B) Warthin tümörü
C) Pleomorfik adenom
D) Asinik hücreli tümör
E) Mukoepidermoid karsinom

Doğru cevap: C

3. sorunun açıklamasına bakınız

Asinik hücreli karsinom, tükürük bezinin normal seröz hücrelerine benzeyen şeffaf sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu adalar, kordonlar ve glandlardan oluşan, en sık parotiste gelişen tükürük bezinin nadir malign tümörüdür.

Tükrük bezi tümörlerinin sınıfandırması

Benign tümörler	%	Malign tümörler	%
- Pleomorfik adenom (benign mikst tümör)	50	Mukoepidermoid karsinom	15
- Warthin tümörü	5-10	Adenokarsinom (NOS)	10
- Onkositoma	1	Asinik hücreli karsinom	5
- Diğer adenomlar	5-10	Adenoid kistik karsinom	5
		Malign mikst tümör	3-5

8. **Tükürük bezinde pleomorfik adenomdan sonra ikinci sıklıkta görülen benign neoplazm aşağıdakilerden hangisidir?** (Mayıs 2011)

A) Warthin tümörü B) Bazal hücreli adenom
C) Onkositom D) Monomorfik adenom
E) Kanaliküler adenom

Doğru cevap: A

İlk bakışta zor görünen ancak şıkların okunmasıyla basitleşen bir soru. Warthin tümörünün daha sorulacak çok özelliği var.

Warthin tümörü (Papiller kistadenolanfomatosum):

- Pleomorfik adenomdan sonra **en sık görülen 2. tükürük bezi tümörüdür.**
- Sadece **parotisten** ortaya çıkan **benign** bir tümördür.
- **Yaşlılarda** görülür ve **sigara** ile ilişkilidir.
- **Bilateral** görülebilir.
- Histolojide **lenfoid foliküller** ve **çift sıra epitelle döşeli olması** tipiktir.

Onkositom nadir görülen ancak **mitokondri**den zengin olması nedeniyle eozinofilik boyanan bir tümördür. **Bazal hücreli adenom**, monomorfik adenom ve kanaliküler adenom çok nedir görülürler.

- **Mikst Tümör (Pleomorfik Adenom):** PLAG gen mutasyonu (+)
- **Mukoepidermoid Karsinom:**
  - T **(11;19)** tipiktir.
  - Hem adenokarsinom, hem skuamöz hücreli karsinom karakterlerini taşır.
  - **Skuamöz hücreler** baskınsa **yüksek grade'li**, **mukus sentezleyen** hücreler baskınsa **düşük grade'lidir.**
- **Adenoid Kistik Karsinom:** Histolojik olarak **silindroma** ile karışır.
- **Asinik Hücreli Tümör:**
  - Tükürük bezinin **normal seröz hücrelerine benzeyen** şeffaf sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu adalar, kordonlar ve glandlardan oluşan, **en sık parotiste** gelişen tükrük bezinin nadir malign tümörüdür.

Tükürük Bezi Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Pleomorfik adenomdaki gen mutasyonu...** PLAG
2. **Daima parotiste görülen tükürük bezi tümörü hangisidir...** Warthin tümörü
3. **Sigara içenlerde görülen tükürük bezi tümörü...** Warthin tümörü
4. **Tükürük bezi mukoepidermoid karsinom'da görülen kromozomal anomali...** t(11;19)
5. **Tükürük bezi mukoepidermoid karsinom'da grade belirleyen faktörler...** Skuamöz hücreler baskınsa yüksek grade'li, mukus sentezleyen hücreler baskınsa düşük grade'lidir.
6. **Histolojik olarak silindroma ile karışan tükürük bezi tümörü...** Adenoid Kistik Karsinom
7. **Tükürük bezinin normal seröz hücrelerine benzeyen şeffaf sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu adalar, kordonlar ve glandlardan oluşan, en sık parotiste gelişen, tükürük bezinin nadir malign tümörü...** Asinik hücreli tümör

ÖZOFAGUS HASTALIKLARI

1. **Aşağıdaki hastalıkların hangisinde, özofagotrakeal fistül <u>en sık</u> görülür?** (Eylül 87)

A) Özofagus atrezisi B) Özofagus ülseri
C) Özofagus divertikülü D) Barret özofagusu
E) Özofagus iltihabı

Doğru cevap: A

Nadiren de olsa özofagusun gelişim anomalileri TUS'ta sorulmaktadır.

Özofagus atrezisi, sıklıkla **trakea bifurkasyonu** hizasında yer alır. Vakaların **% 80-90**'ında alttaki kör kese mideye, üst kör kese farenkse bağlanır. Üst kesede sıklıkla **trakeoözofageal fistül** görülür. Alt parça solunum sistemi ile bağlanırsa mide gazla dolar.

Özofagus ülseri kas tabakasına kadar inen lezyonları tanımlamak için kullanılır.

Özofagus divertikülü motor fonksiyonun bozulmasıyla meydana gelen kese şeklindeki oluşumlardır.

Barrett özofagusu, gastroözofageal reflü sonrası alt özofagusta meydana gelen kolumnar hücre metaplazisidir.

Özofagus iltihabı, çeşitli etkenlere bağlı gelişen inflamasyondur.

2. **Ektopik gastrik mukoza, özofagusun aşağıdaki bölgelerinden hangisinde <u>en sık</u> görülür?** (Nisan 2016 Orijinal)

A) Üst 1/3 bölgede
B) Orta 1/3 bölgede
C) Alt 1/3 bölgede, diyaframın üstünde
D) Gastroözofageal bileşkede
E) Alt özofageal sfinkter bölgede

Doğru cevap: A

Özofagusun üst-orta ve alt 1/3'lük segmentlerine yerleşen hastalıklar spot soru olarak sık sorulurlar. Ama daha önce üst 1/3'lük kısma yerleşen hastalıklara TUS'ta pek rastlamamıştık.

Robbins'de "ektopik gastrik mukozanın en sık saptandığı alan üst 1/3 özefagustur.

Ektopik gastrik mukozanın en sık saptandığı alan üst 1/3 özefagustur. Sıklıkla asemptomatiktir; nadiren disfaji, özefajit ve Barrett özefagusu gelişimine neden olabilir.

Barrett özofagusu, epifrenik divertikül ve adenokarsinom en sık alt 1/3'e yerleşirler.

Skuamöz hücreli karsinom ise en sık orta 1/3'e yerleşir.

3. **Kusma sonrası üst GIS kanaması olan bir hastada aşağıdakilerden hangisi <u>en olasıdır</u>?** (Eylül 98)

A) Akur gastrit B) Akalazya
C) Mallory-Weiss sendromu D) Duodenal ülser
E) Barret özofagusu

Doğru cevap: C

Özofagusun bazı önemli terminolojilerini bilmek gerekir. Çünkü tanımlama sorularında sık sorulurlar.

Mallory-Weis sendromu, gastroözofageal bileşke boyunca artmış intraabdominal basıncın sebep olduğu longitudinal mukoza yırtıklarıdır.

Artmış intraabdominal basınca neden olan her şey **(kusma, dış kuvvetler, bası)** ağrısız üst GIS kanaması ile kendini gösterebilir. **Boerhaeve sendromu** ise özofagus duvarının **tam kat** yırtığıdır.

Akut gastrit, genellikle NSAI ilaç kullanımından sonra meydana gelen akut ve geçici yüzeysel mide inflamasyonudur.

Akalazya, alt özofagus sfinkter basıncının artması, burada peristaltizm olmaması ve bu sfinkterin tam olarak gevşememesi ile karakterize özofagus genişlemesidir.

Duodenal ülser, en sık H.pyloriye seconder olarak gelişen sıklıkla tek sayıda kronik inflamasyon örneğidir.

Barrett özofagusu, gastroözofageal reflü sonrası alt özofagusta meydana gelen kolumnar hücre metaplazisidir.

4. Özofajitin <u>en sık</u> görülen nedeni aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2001)

A) Koroziv maddelerin içilmesi
B) Candida albicans enfeksiyonu
C) Sitomegalovirus enfeksiyonu
D) Üremi
E) Gastroözofageal reflü

Doğru cevap: E

Özofajit, hem sebepleri, hem morfolojik bulguları hem de komplikasyonları ile sık sık sorulan bir konudur.

Özofajitin en sık nedeni **kronik gastroözofageal reflüdür.** Reflü zemininden **Barrett özofagusu** denilen metaplazi ve buradan da **adenokarsinom** gelişebilir.

Kandida ve CMV daha çok immün sistemi düşük ve maligniteli kişilerde etkendir.

5. Ciddi gastroözofageal reflüye bağlı olarak aşağıdakilerden hangisinin gelişme riski <u>daha azdır</u>? (Eylül 2002)

A) Peptik ulcus B) Barret özofagus
C) Skuamöz hücreli karsinom D) Striktür
E) Kanama

Doğru cevap: C

Reflü özofajitinin komplikasyonları ile ilgili kaliteli ama biraz da yorum gerektiren bir soru tipi.

Skuamöz hücreli karsinom (SCC), böyle bir hastada **en düşük olasılıkla** beklenen tablodur çünkü SCC gelişmeden önce özofagusta **Barrett metaplazisi,** Barrett metaplazisinde adenokarsinom gelişir.

Gastroözofageal reflü;

- Hiatus hernisi (sliding tip), alt özofagus sfinkterinin yetersizliği, gebelik veya sklerodermadan kaynaklanabilir.
- Özofajit, kanama, **darlık, ülserasyon** veya özofagus çok katlı yassı epitelinin silindirik metaplazisine **(Barret özofagus)** sebep olabilir.
- Sıklıkla sternum arkasında yanma (**pirozis**) ile kendini gösterir.

6. Sternum arkasında ağrı ve yanma yakınmaları olan 55 yaşındaki kadın hastada endoskopide Z çizgisinde düzensizlik saptanıyor. Biyopside yüzeyel erozif değişiklikler, displastik kolumnar epitel ve inkomplet intestinal metaplazi görülüyor.

Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Aralık 2010)

A) Herpes özofajiti B) Barrett özofagusu
C) Akalazya D) Chagas hastalığı
E) Candida özofajiti

Doğru cevap: B

Sorunun amacı özofagus reflü kiliniği ve Barrett özofagusu'nun mikroskopik bulgularının bilinip bilinmediğinin sorgulanmasıdır.

Soruda verilen 55 yaşındaki kadın hastanın şikayetleri **reflü özofajit** ile örtüşmektedir. Hastanın endoskopik verisi ve erozif değişiklikler reflü özofajit tanısını desteklemektedir.

Mikroskopik veriler **displastik kolumnar epitel** görülmesi ve **intestinal metaplazi** ise Barrett tanısı için kesin verilerdir.

Barrett metaplazisi için ipuçları:

- Uzun süreli **asidik irritasyon** nedeniyle gelen bir **adaptasyon mekanizmasıdır.**
- Özofagus distal çok katlı skuamöz epitelinin **goblet hücreleri içeren anormal metaplastik kolumnar epitele** değişimidir.
- **Displazi** geliştikçe adenokarsinom **(özofagus alt 1/3'ü)** gelişme riski vardır. Ama genellikle bu risk yüksek değildir.
- **Kolumnar epitel metaplazisi denildiğinde sıklıkla karşılaştığımız cevaptır.**

Herpes özofajiti, ağır immün yetmezlikli kişilerde saptanır ve tüm özofagusu tutar, glandüler metaplazi gelişmesi beklenmez.

Akalazya, alt özofagus sfinkterinin gevşememesini tanımlar ve hastalarda temel klinik bulgu sindirilmemiş besinlerin kusulmasıdır. Glandüler metaplazi gelişmesi beklenmez.

Chagas hastalığı, akalazya etyolojisinde yer alır ve benzer klinik bulgu göstermesi beklenir.

Kandida özofajiti, sıklıkla immün yetmezlikli kişilerde tüm özofagusu tutan bir tablodur ve glandüler metaplazi gelişmesi beklenmez.

7. GIS'te özofagusta reflü sonucu <u>en sık</u> oluşan patoloji aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 99)

A) Adenokarsinom B) Barret metaplazisi
C) Mallory-Weiss sendromu D) Epidermoid karsinom
E) Skuamöz metaplazi

Doğru cevap: B

Reflü özafajitinin komplikasyonlarını sorgulayan bir spot soru. Şıklar üzerine biraz yorum gerekli.

Gastroözofageal reflü: Özofajit, striktür, ülserasyon ve epitelin metaplazisine yol açar. Özofagus çok katlı yassı epitelinin silindirik (kolumnar epitelik) hücreler ile değişmesine **Barret özofagusu** denir.

Adenokarsinoma zemin hazırlayan bir durumdur. Bundan dolayı özofagusta adenokarsinum **en sık alt 1/3'lük** kısımda görülür.

Mallory-Weis sendromu, gastroözofageal bileşke boyunca artmış intraabdominal basıncın sebep olduğu longitudinal mukoza yırtıklarıdır.

Epidermoid karsinom, özofagusun en sık görülen primer malign tümörüdür, orta 1/3'e yerleşir.

Skuamöz metaplazi, kronik irritasyon sonucu kolumnar epitelin ya da tranzisyonel epitelin skuamöz hücreler ile yer değiştirmesidir.

8. Aşağıdaki lezyonlardan hangisi metaplazi sonucu oluşur? (Eylül 2003)

A) Barrett özofagusu **B)** Özofagus laserasyonu
C) Peptik ülser **D)** Meckel divertikülü
E) Cushing ülseri

Doğru cevap: A

6. sorunun açıklamasına bakınız

Özofagus laserasyonu, lümen basıncının ani arttığı durumlarda meydana gelir.

Peptik ülser, H. pylori'ye bağlı olarak meydana gelen en sık duodenum 1. Kıtasında görülen kronik iltihap örneğidir.

Meckel divertikülü, omfalomezenterik duktus artığıdır. Toplumda %2 oranında görülür. Sıklıkla ileoçekal bölgenin 60 cm proksimalindedir.

Cushing ülseri, stress sonrası meydana gelen akut gastrik ülserdir.

9. Barrett özofagusunda izlenen morfolojik değişiklikler aşağıdaki patolojik olaylardan hangisine örnektir? (Eylül 2006)

A) Hiperplazi **B)** Hipertrofi
C) Atrofi **D)** Metaplazi
E) Anaplazi

Doğru cevap: D

Gastrointestinal sistem içinde temel patolojiye atıf yapan sorulardan biri. Adaptasyon mekanizmaları...

Barrett özofagusu bir metaplazidir.

6. sorunun açıklamasına bakınız

Hiperplazi, hücre sayısının artmasıyla meydana gelir.

Hipertrofi, hücre ve dokunun boyutunun artmasıyla meydana gelir.

Atrofi, hücresel uyarının azalması sonucu hücre ve doku içeriğinin azalmasıyla meydana gelir.

Anaplazi, kötü diferansiye tümör hücreleri için kullanılan bir terimdir.

10. Uzun süredir gastroözofageal reflüsü olan hastada, yutma zorluğu ortaya çıkmasını takiben yapılan baryumlu grafide, alt özofagusta darlık ve kardiyanın proksimale doğru yer değiştirdiği gözleniyor. Yapılan biyopside ise glandüler hücreler ve yapılar görülüyor.

Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 99)

A) Özofagus kanseri **B)** Barret özofagusu
C) Akalazya **D)** Mallory-Weiss sendromu
E) Divertikül

Doğru cevap: B

6. sorunun açıklamasına bakınız

Özofagus kanseri için malign hücrelerde keratin ya da müsin sentezi verilmeliydi.

Akalazya, alt özofagus sfinkterinin gevşememesini tanımlar ve hastalarda temel klinik bulgu sindirilmemiş besinlerin kusulmasıdır. Glandüler metaplazi gelişmesi beklenmez.

Mallory-Weis sendromu, gastroözofageal bileşke boyunca artmış intraabdominal basıncın sebep olduğu longitudinal mukoza yırtıklarıdır.

Özofagus divertikülü motor fonksiyonun bozulmasıyla meydana gelen kese şeklindeki oluşumlardır.

11. Gastroözofageal reflüde distal özofagusta uzun sürede meydana gelen epitel metaplazisi aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2001)

A) Plummer Vinson sendromu **B)** Barret özofagusu
C) Özofagus kanseri **D)** Divertikül
E) Akalazya

Doğru cevap: B

6. sorunun açıklamasına bakınız

Uzun süren gastroözofageal reflü ve inflamasyon sonucu özofagus distal ucundaki çok katlı yassı epitelin silindirik epitele dönüşümüne **Barret özofagusu** denir.

En sık **özofagus karsinomu** (% 50) **1/3 orta özofagus**ta izlenir ve **epidermoid karsinomdur. Adenokarsinom**lar ise **1/3 distal**de sık izlenir (% 6). Barret özofagusu predizpozandır.

Plummer Vinson sendromu, özofageal web, çeliozis, glossit ve demir eksikliği anemisi ile karakterizedir.

Divertikül, motor fonksiyonun bozulmasıyla meydana gelen kese şeklindeki oluşumlardır.

Akalazya, alt özofagus sfinkterinin gevşememesini tanımlar ve hastalarda temel klinik bulgu sindirilmemiş besinlerin kusulmasıdır. Glandüler metaplazi gelişmesi beklenmez.

12. Bir kanser hastasında, özofagusun geniş alanlarının gri-beyaz psödomembranla kaplanmış olması durumunda aşağıdaki özofajit tiplerinden hangisi düşünülmelidir? (Nisan 2008)

A) Herpesvirus özofajiti **B)** Radyasyon özofajiti
C) Koroziv alkali özofajiti **D)** Kandida özofajiti
E) Sitomegalovirus özofajiti

Doğru cevap: D

Kandidanın en çok bilinen özelliklerinden birini soran bir soru. Birinci ipucu "kanser hastası", ikinci ipucu "gri-beyaz psödomembran".

Sistemik kandida enfeksiyonları, özellikle **diyabetik, immünsüpresyonu olan, nötropenik olgularda, antibiyotik kullananlarda ve invaziv girişimleri olanlarda** özellikle sık rastlanır. **Özofajit, AİDS olgularında ve maligniteli** hastalarda sık rastlanan bir klinik tablodur. Özofagusun geniş alanlarının **gri-beyaz psödomembranlarla** kaplandığı bir özofajit tablosu oluşturur. Hemen hemen tüm organ ve sistemleri tutabilir. Olguların yaklaşık yarısında **sistemik yayılım** vardır ve sistemik yayılım varlığında en sık **göz (endoftalmi) ve böbrekler (kandidüri, pyelonefrit)** tutulur.

Herpes virus özofajiti, en sık viral özofajit etkenidir ve tipik herpetik lezyonlar vardır **(vezikül).**

Koroziv alkali özofajiti, kronik bir inflamasyondur ve progresif olarak striktür ve darlık gelişir.

Sitomegalovirus, AİDS'li bir hastada sık görülen bir özofajit etkenidir ve soruda verilen psödomembran ipucu sitomegalovirüsü ekarte ettirir.

13. Özofagusun premalign olmayan lezyonu aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 93)

A) Akut özofageal spazm
B) Barrett özofagusu
C) Çinko eksikliği
D) Epidermolizis bülloza
E) Plummer-Winson sendromu

Doğru cevap: A

Özofagus kanserlerinin risk faktörleri sıklıkla edinsel, nadiren genetiktir. Bu listeye kim girer kim girmez bilmek lazım.

Akut özofageal spazm premalign değildir.

Özofagus kanserleri etyolojisinde; akalazya, divertikül, alkol ve sigara kullanımı, nitrit ve nitrozaminler, thylozis, epidermolizis bülloza, çinko ve molibden eksikliği, vitamin eksikliği, uzun süreli özofajit ve Plummer- Winson sendromu epidermoid karsinomu gelişiminde rol oynar.

Barret özofagusu premaligndir. Ancak daha çok adenokarsinom gelişir.

14. Yaşlı bir hastada özofagusun orta bölümünde lümeni daraltan, ekzofitik ve ülsere kitle saptanıyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2013 Orijinal)

A) Yassı hücreli karsinom
B) Adenokarsinom
C) Barrett özofagusu
D) Metastatik karsinom
E) İn situ karsinom

Doğru cevap: A

Özofagus kanserlerinde adeno ve skuamöz tiplerin etyolojileri ve klinik özelliklerini mutlaka bilmek gerekir.

Özofagusta orta 1/3'te lümene doğru büyüyerek lümeni daraltan, polipoid büyüyen, ekzofitik ve ülsere bir kitlesi olan yaşlı bir hastada ilk akla gelecek tanı özofagus kanseridir.

Skuamöz hücreli karsinom: Özofagusun en sık malign tümörüdür. Alkol, sigara, akalazya, plummer vinson, kostik striktürler, çinko, molibden gibi element eksiklikeri, A, C, B1-2-6 gibi vitamin eksiklikleri gibi risk faktörleri zeminde gelişir. En sık **orta 1/3'te** gelişir. **Polipoid, ülseratif ve diffüz tipte** olabilir. Özofagusun serozası olmadığından lokal olarak yayılımı sever. Genelde ilk bulgu disfajidir.

Adenokarsinom: Özofagusun alt 1/3'ünde yerleşir ve genelde **Barrett özofagusu** zemininde gelişir.

Barret özoagusu: Özofagus skumöz epitelinin mide asidine maruziyeti sonrası (reflu özofajit) kolumnar epitel+goblet hücresine dönüşmesidir. Kitle yapmaktansa kanama, ağrı kliniği yapar. Displazi gelişirse adenokarsinoma predispozandır.

Metastatik karsinom: Özofagusa metastaz yapan tümörler genellikle lümene doğru yayılmadan dış dış kısımda düzensiz kitleler oluşturur.

Tranzisyonel hücreli karsinom: Ürotelyal epitelden gelişen malign bir tümördür.

İn situ karsinom: Bazal membranı sağlam olan total epitel atipisidir.

15. Elli beş yaşında sigara, alkol öyküsü ve disfajisi olan hastada aşağıdaki özofagus hastalıklarından hangisi en olasıdır? (Nisan 93)

A) Epidermoid karsinom
B) Akalazya
C) Adeno karsinom
D) Barrett özofagusu
E) Divertikül

Doğru cevap: A

14. sorunun açıklamasına bakınız

Özofagus skuamöz karsinomu için risk faktörleri

Diyet faktörü	Yaşam tarzı	Özofagus hastalıkları	Genetik predispozisyon
- **Vitamin (A, C, B) eksiklikleri** - **Eser element (çinko ve molibden)** eksikliği - **Aflatoksin, nitrit, nitrozamin** - **Betel** çiğnemek	- Alkol - Sigara - Şehir havası	- Uzun süreli özofajit - Akalazya - Plummer-Vinson sendromu - Kostik striktürler	- Çölyak hastalığı - Ektodermal displazi - Epidermolizis bülloza - **Tylosis (%100)** - Genetik (ırksal) faktörler

16.Özofagusta görülen aşağıdaki kanserlerden hangisinin Barrett özofagusu zemininde gelişmesi en olasıdır? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Skuamöz hücreli karsinom
B) Gastrointestinal stromal tümör
C) Adenokarsinom
D) Nöroendokrin tümör
E) Lenfoma

Doğru cevap: C

Tam bir nokta atışı, dolayısıyla ezbere bilmek gerekir. Özofagusta adenokarsinom-Barrett metaplazisi. Ama unutmamak lazım her barrett metaplazisi adenokarsinoma dönmez, bunun için ne lazım? Tabi ki DİSPLAZİ!!!

Hepimizin bildiği gibi **özofagus adenokanserleri,** özofagus alt 1/3 ünde sıktır ve en sık eşlik eden patoloji **Barret özofagusudur. Displazi varlığında risk ortaya çıkar.** Barret'in de en sık nedeni **gastroözofageal reflüdür.**

Özofagusun **en sık** görülen tümörü **skuamöz hücreli kanser**dir. Sıklıkla **ileri yaş**ta ve sigara içenlerde görülür. En sık **orta 1/3**'ten ortaya çıkar. **Özogafus divertikülü, alkol ve sigara** skuamöz hücreli karsinom için risk faktörüdür.

Özofagusun **en sık mezankimal tümörü leiyomiyom**dur.

Özofagus **adenokanser**leri en sık **barret zeminin**den gelişir ve en sık alt 1/3'e yerleşir.

Özofagusun metastatik tümörleri nadirdir.

Gastrointestinal stromal tümör: Karın içinin **en sık mezankimal** tümörüdür. **En sık mide**den ortaya çıkar. KIT ve PDGFR mutasyonu görülür.

Ozofagusta çok nadiren karsinoid tümör (nöroendokrin tümörlerden), melanom, lenfoma, sarkom, fibroma ve lipom görülebilir.

CMV enfeksiyonu, immünsüpreselerde görülen özofajit nedenidir.

17. Aşağıdakilerden hangisi özofagusta adenokarsinom gelişmesinde en önemli risk faktörüdür? (Nisan 2009)

A) Sitomegalovirus enfeksiyonu
B) Alkali özofajiti
C) Barrett özofagusu
D) Akalazya
E) Sıcak içecek alımı

Doğru cevap: C

16. sorunun açıklamasına bakınız.

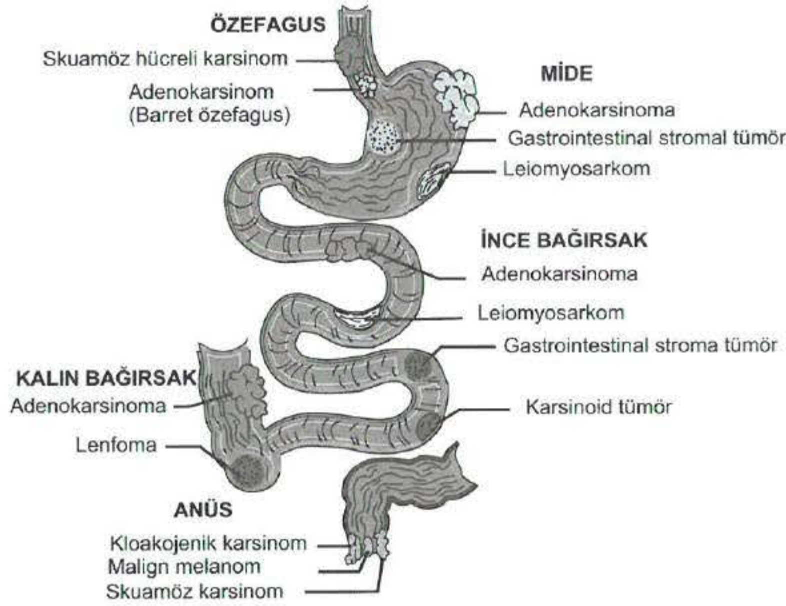
"Gastrointestinal sistemin malign benign tümörleri" başlıklı şekile bakınız.

Özofagus Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Özofageal web etiyolojisi**... Reflü, kronik graft versus host hastalığı, büllü deri hastalıkları, Paterson-Brown Kelly veya Plummer- Vinson sendromu
2. **Özofageal Web-Schatzki halkası arasındaki histolojik-anatomik fark hangisidir**... Web üst 1/3 te ve epitel içerir, yarım dairedir, Schatzki halkası mukoza,submukoza içerir, alt 1/3 te görülür,tam daire şeklindedir.
3. **Özofageal Tip A, tip B ring nedir**... Eğer gastroözofageal bileşkenin üzerinde ise A ring, altında ise B ring denir.
4. **Özofagusun en sık görülen ve en semptomatik olan divertikülü hangisidir**... Zenker divertikülü
5. **Tüberküloz nedeniyle lenf nodlarının fibrozisi sonucu gelişen özofagusun gerçek divertikülü hangisidir**...Traksiyon divertikülü
6. **Sekonder akalazyanın en sık nedeni**...Tripanosoma cruzi

Özofagus Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

7. **Akalazya benzeri semptoma neden olabilen hastalıklar nelerdir**... Diyabetik otonomik nöropati, in ltratif hastalıklar (malignite, amiloidoz, sarkoidoz), dorsal motor nükleus hasarı (poliomyelit, cerrahi)
8. **Akalazya, alakrimi, ACTH (Adrenokortikotropik hormon) dirençli adrenal yetmezlik ile karakterize sendrom**... Allgrove (Triple A) sendromu
9. **Özofagus varislerinin 2. sık nedeni**... Şistozoma (en sık siroz)
10. **Özofajiti var. Zımba deliği şeklinde ülserler görülüyor. Etiyoloji**... HSV (Herpes Simpleks Virüs)
11. **Özofajiti var.Sığ ülserler mevcut. İntrasitoplazmik- intranükleer inklüzyon cisimleri var.Tanı**... CMV (Sitomegalovirüs)
12. **%100 özofagus kanserinin geliştiği hastalık**... Palmoplantar tylosis
13. **Reflü özofajit histolojisinde görülenler**.... Eozinofil, lenfosit, papillalarda uzama, bazal tabakada kalınlaşma
14. **Eozinofilik özofajit ve reflü özofajit farkları**...Eozinofilik özofajit özofagusu multipl odaklı tutar, daha çok eozinofil görülür, atopik bünyeli insanlarda görülür. Reflü özofajittte daha az eozinofil görülür ve alt 1/3'ü tutar.
15. **Özofagusun makroskobik olarak trakeaya benzediği hastalık**.... Eozinofilik özofajit
16. **Pili özofajiti nedir**...Sıklıkla ilaçların susuz yutulmasına sekonder oluşan ve ilacın arkus aorta hizasında takılmasıyla karakterize lezyondur.



Gastrointestinal sistemin malign benign tümörleri

MİDE HASTALIKLARI-GASTRİT TİPLERİ

1. Mide mukozasında nötrofillerin arttığı gastrit tipi <u>en sık</u> aşağıdakilerden hangisi ile ilişkilidir? (Eylül 91)

A) Pernisiyöz anemi
B) Aspirin kullanımı
C) Radyasyon
D) Tüberküloz
E) Crohn hastalığı

Doğru cevap: B

Hem akut hem de kronik gastrit, etyoloji, morfolojik bulguları ve komplikasyonları açısından çok önemli bir konudur.

Akut gastrit, NSAID ilaçların (aspirin) neden olduğu lokalize bir inflamasyondan diffüz, yüzeysel bir inflamasyondan kanama ve odaksal erozyon ile mukozanın tamamının hasara uğradığı tam kat gastrite kadar değişik bir spektruma sahiptir.

Erozyon ve kanama, endoskopide kolayca görülür ve **akut erozif gastrit** olarak adlandırılır. Bütün tiplerde belirgin **mukozal ödem ve nötrofillerden** oluşan infiltrasyon vardır. **Epitelde rejenerasyon** belirgindir.

Etken kısa süreli ise hasarsız iyileşir. **Kanser gelişimine zemin hazırlayıcı bir faktör değildir. Alkoliklerde hematemez**in en başta gelen nedenidir.

Pernisiyöz anemi, radyasyon, H.pylori gastriti ve Crohn hastalığında inflamasyon kronik iltihap hücrelerinden zengindir.

- Ağızdan anüse kadar GIS'in tüm hastalıklarında **nötrofil varlığı aktivite** göstergesidir. Yani **kronik gastrit** zemininde H. pylori ve nötrofil varlığı onu kronik aktif gastrit yapacaktır.
- **Helikobakter pylori** hem akut, hem de kronik gastrit yapar. Ayrıca peptik ülsere de neden olur.

Akut Gastritte Etiyolojik Faktörler
- **NSAID (özellikle aspirin) kullanımı (en sık)**
- Aşırı alkol
- Aşırı sigara
- Kemoterapötik ajanlarla tedavi
- Üremi
- Asit veya alkalilerin içilmesi
- Salmonelloz gibi sistemik enfeksiyonlar
- Stres (hipovolemi, iskemi-şok, travma, yanık, cerrahi, vb.)
- Mekanik travma (nazogastrik sonda)
- Distal gastrektomi sonrası safra reflüsü

2. Aşağıdaki gastrit tiplerinin hangisinde mide karsinomu gelişme riski <u>en azdır</u>? (Nisan 2002)

A) Akut eroziv gastrit
B) Kronik atrofik gastrit
C) Hipertrofik gastrit
D) Pernisiyöz aneminin eşlik ettiği otoimmün gastrit
E) İntestinal metaplazinin eşlik ettiği kronik gastrit

Doğru cevap: A

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Akut eroziv gastrit premalign değildir, diğer seçenekler premaligndir.

3. **Aşağıdakilerden hangisi kronik gastritin en sık nedenidir?** (Eylül 2002)

   A) Kronik alkolizm
   B) Alkalen reflü
   C) Helikobakter pylori enfeksiyonu
   D) Üremi
   E) Otoimmünite

Doğru cevap: C

TUS'un en çok sorulan sorularından biri kronik gastritin iki tipinin karşılaştırılmasıdır. Bundan dolayı aralarındaki farka neden olan patogenezi mutlaka bilmek gerekir.

GASTRİT

1. Akut (erozif) gastrit

A) Nedenler

- Non-steroid anti inflamatuar ilaçlar **(En sık)**
- Sigara içimi
- Aşırı alkol kullanımı
- **Yanık hasarı: Curling ülseri**, şiddetli yanıklara eşlik eden bir akut mide ülseridir
- **Beyin hasarı: Cushing ülseri**, beyin hasarına eşlik eden bir akut mide ülseridir

B) Özellikleri

- Mide mukozasında fokal hasar ile akut inflamasyon, nekroz ve kanama
- Akut mide ülseri şeklinde kendini gösterebilir

2. Kronik (erozif olmayan) gastrit

Kronik mukoza inflamasyonu ve mukoza **bezlerinin atrofisiyle** karakterizedir.

A) Fundal (tip A) gastrit

- **Paryetal hücre antikorlarının**, aklorhidri, pernisiyöz anemi ve kronik tiroidit ya da Addison hastalığı gibi otoimmün hastalıkların varlığı ile birliktedir. Ayrıca yaşlanma, kısmi gastrektomi, mide ülseri ve mide karsinomu ile de beraberliği vardır.

B) Antral (tip B) gastrit

- Sıklıkla **Helicobacter pylorii** enfeksiyonuyla beraberdir. Pernisiyöz anemi, paryetal hücre antikorları veya azalan mide asit salgısına eşlik etmez. Bu organizma ayrıca mide ve duedonum peptik ülseri ve mide karsinomu ile de birliktelik gösterir.

4.
   I. Antrumu tutar.
   II. Asit sekresyonu azalmıştır.
   III. Karsinoid tümör gelişmesine neden olabilir.
   IV. Gastrin sekresyonu azalmıştır.

Otoimmün gastrit için yukarıdakilerden hangileri doğrudur? (Eylül 2012)

   A) I ve II
   B) I ve III
   C) II ve III
   D) II ve IV
   E) III ve IV

Doğru cevap: C

Eski tus sorusunun modifiye hali!!! Tip A ve Tip B gastrit arasındaki farklar temel alınarak hazırlanmış bir soru. Çünkü karşılaştırma tipi sorulara son derece uygun konulardan biri kronik gastritlerdir.

Kronik gastrit, mukozada kronik inflamatuvar hücrelerle karakterize, epitel ve glandlarda atrofiyle seyreden, bazen de **malignite** gelişebilen gastrit tipidir.

Etyolojik faktörler:

- **Kronik enfeksiyon (H. pylori). Kronik gatritin en sık nedenidir.**
- **İmmünolojik nedenler (pernisiyöz anemi ile birlikte)**
- Toksik (kronik alkol ve sigara)
- Gastrektomi sonrası mideye safra reflüsü
- Motor ve mekanik obstrüksiyon (bezoar ve mekanik atoni)
- Radyasyon etkisi
- Granülomatöz hastalıklar (tüberküloz, sarkoidoz)

TİP II/ TİP B Kronik gastrit için ipuçları:

- **Etken H.pyloridir.**
- Özellikle **antrumda lenfosit, makrofaj, plazma hücreleri ve nötrofilden zengin inflamasyon, mukozada incelme, glandlarda atrofi, lenfoid folliküller (özelikle H.pylori'de), intestinal metaplazi ve bazen de displaziye rastlanır.**
- H.pylori mukus içinde flajellası ile yüzer, **üreaz** ile mide **pH'sını arttırır** (mikroorganizmanın yaşayacağı ortam sağlar), **adhezin** ile yüzey foveolar hücrelere tutunur, **Cag A (sitotoksin asosiye gen)** ile inflamasyonu arttırır.

Tip I/Tip A Kronik gatrit için ipuçları:

- Mide korpusundaki **paryetal hücrelere karşı otoantikorlar** vardır.
- Paryetal hücreler **HCl ve intrensek faktör** yapımından sorumlu oldukları için hastalarda **aklorhidri,** B_{12} vitamini emilemediği için de (intrensek faktör yok) **pernisiyöz anemi** gelişir.
- Artmış gastrin **nöroendokrin hücreler için hiperplazi yapıcı etkiye sahiptir.** Bu yüzden nöroendokrin hücrelerin bir tümörü olan **karsinoid tümör** riski artar.
- **Non-enfeksiyöz kronik gastritin en sık nedenidir.**
- Tip II gastritte görülen bulgular vardır ancak bunlar **korpus** ağırlıktadır.

H. pylori ile ilişkili hastalıklar:

- Kronik gastrit
- Mide-duodenal ülser
- Mide kanseri
- Mide lenfoması

H.pylori ve otoimmün gastrit özellikleri		
	H.pylori	**Otoimmün**
Lokasyon	Antrum	Korpus
İnflamatuvar infiltrat	Nötrofiller, subepitelyal plazma hücreleri, lenfoid agregatlar	Lenfosit, makrofajlar, lenfoid agregatlar çok az nötrofil
Asit üretimi	Artmış veya hafif azalmış	Azalmış
Gastrin	Normal-azalmış	Artmış
Diğer Lezyonlar	Hiperplastik-inflamatuvar polipler	Nöroendokrin hiperplazi
Seroloji	H.pyloriye karşı antikor	Paryetal hücrelere karşı antikor
Sekel	Peptik ülser, adenokanser	Atrofi, pernisyöz anemi, adenokanser, karsinoid tümör
Birliktelikleri	Düşük sosyoekonomik düzey, köy hayatı	Otoimmün hastalık, tiroidit, DM, graves

5. **Otoimmün gastrit için aşağıdakilerden hangisi karakteristiktir?** (Nisan 2000)

A) Antrumda intestinal metaplazi
B) Antrumda folikül oluşturan lenfosit
C) Kardiya mukozasında atrofi
D) Korpus, fundus bezlerinde atrofi
E) Korpus mukozasında kronik atrofik gastrit ve H.pilori enfeksiyonu

Doğru cevap: D

Her iki gastrit tipini birbiri ile karşılaştırarak sormak en çok alıştığımız soru formatlarından biridir.

4. sorunun açıklamasına bakınız.

6. **Megaloblastik anemi, atrofik glossit, kronik gastrit ve spinal kordda miyelin dejenerasyonu aşağıdakilerden hangisine ikincil olarak gelişebilir?** (Eylül 2009)

A) Kronik radyasyon hastalığı
B) Kurşun zehirlenmesi
C) Multipl skleroz
D) Vitamin B12 eksikliği
E) Helicobacter pylori enfeksiyonu

Doğru cevap: D

***Sorunun amacı Vitamin B_{12} eksikliğinin multi sistemik bulgularını bilip bilmediğinizi ölçmektir ve bilgiyi kullanma sorusudur. Sorudaki* can alıcı ipuçlarına dikkat !!!!!!**

Vitamin B_{12}, absorbsiyon için **intrensek faktöre (IF)** ihtiyaç duyar. IF, mide **paryetal hücrelerinden** salınır. Bu nedenle **atrofik gastritlerde (özellikle Tip I / Tip A)** antiparyetal antikorlarının oluşması nedeniyle paryetal hücrelerde atrofi, IF salgısında ve dolayısıyla vitamin B_{12} emiliminde azalma ortaya çıkar. Bu eksiklik hematopoetik sistemde **megaloblastik anemi (pernisiyöz anemi)** ile karakterizedir.

Sinir sisteminde B_{12} eksikliği, **"subakut kombine spinal kord dejenerasyonu"** gelişimi ile karakterizedir. Bu tablo spinal kordda dorsal ve lateral beyaz maddede miyelin dejenerasyonu ile gider. Atrofik glossit de Vitamin B_{12} yetmezliğinin bir bulgusudur.

Kronik radyasyon hastalığı, gastrointestinal sistemde akut dönemde mukozal ülser ve ödeme neden olurken, kronik dönemde ülser, fibrozis, striktür, adezyon ve kanser gelişimine neden olabilir.

Kurşun zehirlenmesinde ise **hipokromik mikrositik anemi,** eritrositlerde **bazofilik noktalanma,** merkezi ve periferik sinir sisteminde demiyelinizasyon, uzun kemik epifizlerinde radyodens depolanma, dişetlerinde çizgilenme, kolik tarzında ağrı, tubulointerstisyel nefrit görülür.

Multipl skleroz, beyin ve medulla spinalisin (santral sinir sistemi) **demiyelinizan** bir hastalığıdır ve soruda verilen bulgularla ilişkisizdir.

Helicobacter pylori enfeksiyonu, Tip II (Tip B) atrofik gastrit yapar. Bu bulgular midenin antrumunda baskın olduğu için IF sentezinde azalma rastlanması beklenen bir bulgu değildir

Diğer Gastrit Tipleri

Gastritis Sistika

Epitelin daha derine invaze olarak epitel ile döşeli kistlerin ortaya çıkmasıdır. Eğer **submukozada ise gastritis sistika polipoza,** daha derin tabakalarda ise **gastritis sistika profunda** olarak adlandırılır. Kronik gastrit, parsiyel gastrektomi ve travma ile ilişkili olabilir.

Reaktif Gastropati

Foveoler hiperplazi, mukozal ödem ve glandüler rejeneratif değişiklikler ile karakterizedir. Nötrofil çok izlenmez. Kimyasal yaralanma, safra reflüsü (cerrahi sonrası), gastrik antral travma sonrası ortaya çıkabilir.

Eozinofilik Gastrit

Allerjen, inek sütü, soya, periferik eozinofili, sistemik skleroz, polimiyozit, parazitler ve H.pylori ile birlikteliği olabilir.

Lenfositik Gastrit

Abdominal ağrı, kusma gibi nonspesifik semptomlar vardır. İdiopatiktir ancak %40 **çölyak hastalığı** ile birlikteliği vardır. Varioliform gastrit de denir. (Kalınlaşmış mide kıvrımları ve ortasında aftöz ülserlerle karakterizedir) CD 8 T lenfosit infiltrasyonu vardır. Korpus tutulsa da tüm mideyi tutabilir.

Granülomatöz Gastrit

En sık neden Crohn, sonra sarkoidozdur. Mikobakteri, mantar, CMV ve H.pylori de neden olabilir.

Mide Hastalıkları-Gastrit Tipleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Gastrik travma ve geçirilmiş gastrik cerrahi sonrasında ortaya çıkabilen gastrit...** Gastritis sistika
2. **Çölyak ile birlikteliği olan gastrit...** Lenfositik gastrit
3. **Granülomatöz gastritin en sık nedeni...**Crohn sonra sarkoidoz
4. **Kimyasal gastritin diğer isimleri...** Reaktif gastropati, tip C gastrit
5. **Kimyasal gastrit etyolojisi...** ilaçlar, safra asit reflüsü, cerrahi travma
6. **Kimyasal gastritin önemli histopatolojik özelliği...** İnflamatuvar hücrelerin çok az olması yada olmaması

MİDE HASTALIKLARI - ÜLSERLER, HİPERTROFİK GASTROPATİLER

1. **Aşağıdakilerin hangisinde kronik peptik ülser perforasyonu en sık görülür?** (Nisan 88)

A) Mide küçük kurvaturu B) Mide ön duvarı
C) Mide arka duvarı D) Duodenum ön duvarı
E) Duodenum arka duvarı

Doğru cevap: D

Peptik ülserlerin az sayıda soru olabilecek özellikleri vardır. Kanama ve perforasyonun en sık nereden kaynaklandığı, en sık semptom, en sık penetrasyon gibi spot özelliklerini bilmek gerekir.

Peptik ulcus, en sık duodenumda görülür. Duodenumun 1.kısmında sıktır. Gastrik ülserli hastaların % 10-20'sinde aynı zamanda duodenal ülser vardır.

Duodenum ön duvarındaki ülserler çok sık serbest peritoneal kaviteye perfore olup jeneralize peritonit yapar.

Kanama ise duodenum **arka duvarından** daha sık olur.

- Duodeum 1. kısmı ve mide antrum küçük kurvatür üzeri tipik lokalizasyonudur. Kronik ve sıklıkla tek lezyondur. En sık sebebi **H. pyloridir.**

2. **Duodenal ülser perforasyonu nedeniyle acil opere edilen hastanın midesinde saptanması en olası patoloji aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2015 Orijinal)

A) Menetrier hastalığı B) Fundik gland polipleri
C) Lenfositik gastrit D) Otoimmün gastrit
E) Helicobacter pylori gastriti

Doğru cevap: E

H. pylori ile ilişkili hastalıklar ve onların bir arada görülebilmesi son derece önemlidir. Mesela duodenal ülseri olan bir hastada eş zamanlı kronik gatrit görülmesi gibi.

Hastada duodenal ülserin perforasyonu sorulmaktadır. Bu hastalığın en sık nedeni **H.pylori'nin** neden olduğu **kronik gastrittir. Dolayısıyla sorunun cevabıda H.pylori astriti olacaktır.** Ayrıca NSAID,KOAH, hiperkalsemi, kronik böbrek yetmezliği gibi durumlarda peptik ülsere neden olabilir.

Otoimmün gastrit, midenin partetal hücrelerine karşı otoantikorların saldırdığı bir hastalıktır. Hipoklorhidri ve pernisyöz anemi ile karakterize bir hastalıktır.

Fundik gland polibi, proton pompa inhibitörü kullanımına veya ailevi polipozis koli'ye eşlik eden mide tümörüdür.

Menetrier hastalığı, etyolojide TGF-alfa artışının rol oynadığı, hipoklorhidri ve protein kaybettiren enteropati ile birlikteliği olan bir hastalıktır.

Lenfositik gastrit, çölyak hastalığına eşlik eden gastrit tipidir. Karın ağrısı ve kusma gibi non-spesifik semptomlar ile karakterizedir.

H. pylori ile ilişkili hastalıklar:

- Kronik gastrit
- Mide-duodenal ülser
- Mide kanseri
- Mide lenfoması

Akut gastrik ülser, genellikle **ağır stresten** sonra oluşur. Genellikle küçük ve multipl odaklıdır. Yüzeyeldir ve en çok submukozaya kadar iner. Maligniteye predispoze değildir.

Etiyoloji:

- Temel neden **asidoz ve hipoksidir.**
- **Ağır travma** (majör cerrahi operasyonlar; sepsis veya ağır hastalık tabloları)
- **Geniş yanıklar** (Curling ülseri)
- **MSS'de travma, cerrahi hasar ve intraserebral hemoraji** geçirenler (Cushing ülseri)
- Kronik olarak gastrik **irritan ilaçlara** maruz kalma
- **Non-steroid antiinflamatuvarlar ve steroidler**

3. **Transforme edici büyüme faktörü-alfa'nın aşırı salınması ile oluşan hastalık aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2014 Orijinal)

A) Zollinger-Ellison sendromu
B) Fundik gastrik polip
C) Gastritis sistika
D) Peptik ülser
E) Menetrier hastalığı

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Mide plikalarında kalınlaşma, protein kaybettiren enteropati ve hipoklorhidri ile karakterize, erişkinlerde mide kanseri için risk faktörü olan hastalık aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2014 BENZERİ)

A) Fundik gland polibi B) Gastritis sistika
C) Zollinger-Ellison sendromu D) Kronik gastrit
E) Menetrier hastalığı

Doğru cevap: E

Menetrier hastalığı hipertrofik gastropati danildiğinde ilk akla gelen hastalıktır. Hem patogenezi hem de radyolojik ve endoskobik bulgularının lenfoma ve difüz mide kanserine benzemesi önemli özellikleridir.

Hipertrofik Gastropati:

- Makroskopik olarak **mide mukozal kabarıklarının aşırı büyümesi** ve mukozal epitel hücrelerinde aşırı hiperplazi ile karakterize tablolardır.
- **Diffüz gastrik kanserler** ya da **lenfomalara** benzer radyolojik ve endoskopik bulgu verirler.
- Hiperplastik mukozada displazik değişim izlenirse **adenokarsinom gelişim riski doğar.**
- **2 subtipi vardır:**
- **Menetrier Hastalığı:**
  - **30-60 yaş arası erkeklerin** nadir bir hastalığıdır.
  - **TGF alfanın** aşırı sekresyonu vardır.
  - Çocuklarda genellikle **ÜSYE** sonrası ortaya çıkar. Çocuk-erişkin semptomları benzerdir.
  - Çocuklarınki kendini sınırlar ve **erişkinlerde adenokanser riski artar.**
  - Glandüler atrofi ve foveolar hiperplazi vardır. Mukozanın kabalaşmış olduğu görülür. Sıklıkla proksimal mideyi etkiler.
  - Asid salgısı azalır ve artmış mukozal yüzey nedeniyle protein kaybettiren enteropatiye neden olur.
- **Zollinger-Ellison sendromu:**
  - Gastrin artışına sekonder meydana gelen multiple ülserler ile karakterize bir sendromdur.

Fundik gastrik polibi proton pompa inhibitörü kullananlarda ortaya çıkan veya ailevi polipozis koli'ye eşlik edebilen mide tümörüdür. İleri yaş kadınlarda görülür ve malignleşmez. Proton pompa inhibitörü kullananlarda malignleşmezken, FAP'a sekonder oluşanlar malignleşebilir.

Gastritis sistika travma veya geçirilmiş cerrahiye sekonder gelişen bir kronik gastrit tipidir.

Peptik ülser en sık duodenumun 1 kısmında görülür ve en sık etken H. pylori'dir. Etyolojiden asit artışı sorumludur.

Kronik gastrit, mukozada kronik inflamatuvar hücrelerle karakterize, epitel ve glandlarda atrofiyle seyreden, bazen de **malignite** gelişebilen gastrit tipidir.

"Hipertrofik gastropatiler ve gastrik polipler" başlıklı tabloya bakınız.

Mide Hastalıkları-Ülserler, Hipertrofik Gastropatiler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler
1. **Akut stres ülserlerinin temel nedeni** ... Asidoz ve hipoksi
2. **Stres ile ilişkisiz kanayabilen lezyonlar nelerdir...** Dieulafoy lezyonu, gastrik antral vasküler ektazi (GAVE)
3. **Menetrier hastalığının çocuk-erişkin farkı nedir...** Çocukta kendini sınırlar ve malignite riski yoktur, erişkinde malignite riski artar.
4. **Midede makroskobik olarak karpuz görünümüne neden olan hastalık...** gastrik antral vasküler ektazi

Hipertrofik Gastropatiler ve Gastrik Polipler

Parametre	Menetrier hastalığı (erişkin)	Zollinger-Ellison sendromu	İnflamatuvar ve hiperplastik polip	Gastritis sistika	Fundik gland polibi	Gastrik adenom
Yaş	30-60	50	50-60	Değişken	50	50-60
Semptomlar	Diyare, hipoproteinemi, kilo kaybı	Peptik ülser	Kronik gastrit	Kronik gastrit	Yok, bulantı-kusma	Kronik gastrit
Lokasyon	Gövde-fundus	Fundus	Antrum>Gövde	Gövde	Gövde ve fundus	Antrum>Gövde
Hücre tipi	Müköz	Paryetal>Müköz-endokrin	Müköz	Kisti döşeyen müköz	Esas ve paryetal	Displastik ve intestinal
Risk faktörleri	Yok	MEN-1	Kronik gastrit, H.pylori	Travma, geçirilmiş cerrahi	**Proton pompa inhibitörü, FAP**	Kronik gastrit,atrofi, intestinal metaplazi,FAP'ta sıklığı artar
Adenokanser ile ilişkisi	Var	Yok	Nadir	Yok	FAP ile birlikte olanlar	Sık

MİDE HASTALIKLARI-TÜMÖRLER

1. **Midenin en sık görülen benign tümörü aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 94)

A) Leiyomiyom
B) Hiperplastik polip
C) Villöz adenom
D) Lipom
E) Fibrom

Doğru cevap: B

Mide glandüler epitel ile döşeli olduğu için hem epitelyal benign tümör, hem de epitelyal malign tümör sorularında çok sık başvurulan bir organdır.

Midenin **en sık** görülen benign tümörü **poliplerdir.**

Gastrik Polipler:

- **Hiperplastik ve inflamatuvar polip:**
  - **En sık** görülen polip tipidir.
  - Bu polipler **kronik gastrit zemininden** kaynaklanırlar ve **ileri yaş** grubunda görülürler.
  - Yüzey epiteli erode olduğunda kronik kan kaybı üzerinden demir eksikliği anemisine neden olabilir.
  - **Maligniteye dönüşüm beklenmez.**
- **Fundik Gland Polibi:**
  - **Proton pompa inhibitörü** kullananlarda ve **ailevi polipozis koliye (APC)** sekonder ortaya çıkarlar.
  - **En sık korpus ve fundusa yerleşir.**
  - İleri yaşlarda görülür.
  - APC'ye sekonder oluşanlarda malignite gelişme riski varken (displazi içerebilir) **proton pompa inhibitörü kullananlarda yoktur.**
  - Bu polip histolojik olarak **esas ve paryetal hücreler içermektedir.**
- **Gastrik Adenom:**
  - Genellikle soliter lezyondur.
  - En sık **antruma** yerleşir. Kronik gastrit ve intestinal metaplazi zemininde gelişebilir.
  - APC'de sıklığı artar. **Malignleşme potansiyeli yüksektir.** Çap arttıkça malignleşme riski artar (özellikle 2 cm'nin üzerinde).
  - Mide adenomlarının malignleşme riski intestinal adenomlara göre daha fazladır.

Midenin en sık görülen nonepitelyal (mezenşimal) benign tümörü ise GİST'tir.

- **Midenin en sık malign tümörü adenokarsinomdur.**

2. **Aşağıdakilerden hangisi fundik gland poliplerinin özelliklerinden biri değildir?** (Eylül 2013 Orijinal)

A) Ailevi adenomatöz polipozis hastalarında görülebilmeleri
B) Erkeklerde 5 kat daha fazla görülmesi
C) Midede korpus ve fundusta yerleşmeleri
D) İnflamasyonun çok az olması veya hiç olmaması
E) Proton pompa inhibitörlerin kullanımı ile sayılarının artması

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisi histopatolojisinde esas ve paryetal hücreler ile döşeli olan mide polibinin özelliklerinden biri değildir? (Eylül 2013 BENZERİ)

A) Ailevi adenomatöz polipozis hastalarında görülebilmeleri
B) Histopatolojide yaygın G hücrelerinin görülmesi.
C) Korpus ve fundusta yerleşmeleri
D) İleri yaşta görülmeleri
E) Proton pompa inhibitörlerin kullanımı ile sayılarının artması

Doğru cevap: B

Fundik gland polipi klasik mide polipleri başlığına sonradan giren nispeten yeni bir kavramdır. Dolayısıyla günümüzde biraz daha TUS'a yönelik bir bilgi olduğunu bilmek, diğer özelliklerine de sık sık göz atmak gerekir.

Fundik Gland Polibi:

- **Proton pompa inhibitörü** kullananlarda ve **ailevi polipozis koliye (APC)** sekonder ortaya çıkarlar.
- Son yıllarda proton pompa inhibitörlerinin kullanımı, azalmış mide asidi, artmış gastrin sekresyonu ve glanduler hiperplazi nedeniyle insidansı artmıştır.
- **En sık korpus ve fundusa yerleşir.**
- 50 yaşlarında ortaya çıkar ve kadınlarda 5 defa daha sıktır.
- APC'ye sekonder oluşanlarda malignite gelişme riski varken (displazi içerebilir) **proton pompa inhibitörü kullananlarda yoktur.**
- Bu polip histolojik olarak **esas ve paryetal hücreler içermektedir.**
- Histopatolojik olarak düzensiz kistik dilate glandlar, düzleşmiş parietal ve esas hücrelerce döşenmiştir. İnflamasyon tipik olarak yoktur ya da minimaldir.
- Klinikte mide bulantısı, kusma ve epigastrik ağrı yapabilir. Fundus ve korpusta iyi sınırlı ve yüzeyi düz lezyonlardır. Tek ya da multipil olabilir.

Histopatolojide yaygın G hücrelerinin görülmesi fundik gland poliplerinin özelliği değildir.

3. **Aşağıdakilerden hangisi mide kanseri sıklığında artışa neden olmaz?** (Nisan 2008)

A) Hipoklorhidri
B) Diyette nitritlerin yüksek olması
C) Sigara kullanımı
D) Parsiyel gastrektomi
E) Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların kullanımı

Doğru cevap: E

Soru doğrudan bir bilgiyi, mide kanseri risk faktörlerini bilip bilmediğinizi ölçmektedir!!!

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların kullanımı, **akut gastrit** etiyolojisinde yer alır, mide kanseriyle ile ilişkisizdir ve hatta kolon kanseri yönünden koruyucu etki yapar.

Mide kanserleri için risk faktörleri:

Çevresel Etkenler:

- Diyet faktörü
  - **Nitritler** (su ile saklanan gıdalardaki nitratlar)
  - Tütsülenmiş ve tuzlanarak saklanan gıdalar, salamuralar
  - Taze olmayan meyve ve sebze tüketilmesi
- Düşük sosyoekonomik durum
- **Sigara tüketimi**
- Kişisel faktörler
- **Kronik gastrit**
  - Hipoklorhidri (H.pylori kolonizasyonunu kolaylaştırır)
  - İntestinal metaplazi (kanser prekürsörüdür)
- **Helicobacter pylori enfeksiyonu** (intestinal tip kanserde sık)
- **Parsiyel gastrektomi** (safra ve alkali reflüsü)
- **Gastrik adenomatoz polipler**
- Barrett özofagusu (gastroözofagial bileşkede adenokarsinom)

Genetik faktörler:

- A kan gurubu (diffüz tip kanserde hafif risk artışı)
- Ailede mide kanseri öyküsü olması **(E-cadherin gen mutasyonu)**
- Kalıtsal nonpolipozis kolon kanser sendromu **(Lynch sendromu).**
- Hipertrofik gastroenteropati **(Menetrier Sendromu)**

4. Mide kanserine predispozan olmayan neden aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 91)

A) Hiperplastik polip **B)** Adenomatöz polip
C) Pernisiyöz anemi **D)** A kan grubu
E) Atrofik gastrit

Doğru cevap: A

Hiperplastik polip, midenin en sık görülen benign tümörüdür ve neoplastik değildir.

3. sorunun açıklamasına bakınız

5. Mide kanserinde prekanseröz olmayan lezyon aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 92)

A) Atrofik gastrit **B)** Pernisiyöz anemi
C) Adenomatöz polip **D)** Lynch sendromu
E) Hiperplastik polip

Doğru cevap: E

3. sorunun açıklamasına bakınız

6. Aşağıdaki tümör tiplerinden hangisinin mideden kaynaklanması beklenmez? (Eylül 97)

A) Taşlı yüzük hücreli karsinom
B) Leiyomiyosarkom
C) Transizyonel hücreli karsinom
D) Karsinoid tümör
E) Malign lenfoma

Doğru cevap: C

Mide epiteli ve stroması nedeniyle çok sayıda malign tümöre ev sahipliği yapar. Bu soruda olumsuz bir takı ile midede görülmeyen tümör soruluyor.

Transizyonel hücreli karsinom en sık (% 90) görülen renal pelvis ve mesane tümörüdür; mideden kaynaklanmaz. Aynı zamanda mesanenin de en sık görülen malign tümörüdür.

Midede intestinal-difüz tip (taşlı yüzük hücreli) adenokarsinomlar, malign lenfoma, leiyomiyosarkom, karsinoid tümör görülebilir.

Midenin diğer nadir malignensileri arasında karsinosarkom, hemanjiyoperisitom, nörojenik sarkom, fibrosarkom ve liposarkom yeralır.

7. Otuz altı yaşındaki kadın hasta, 2 aydır süren bulantı ve kusma şikâyetleriyle başvuruyor. Abdominal tomografide, mide duvarında diffüz kalınlaşma; endoskopide mide pililerinde düzleşme saptanıyor. Hastanın endoskopik mide biyopsisinin histolojisi aşağıda verilmiştir.



Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Koryokarsinom
B) Taşlı yüzük hücreli karsinom
C) Gastrointestinal stromal tümör
D) Marjinal zon lenfoma
E) Nöroendokrin tümör

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

İntestinal tip mide adenokarsinomu için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır? (Nisan 2017 BENZERİ)

A) Sıklıkla taşlı yüzük hücreli karsinom histolojisindedir.
B) İleri yaşlarda daha sık görülür.
C) Kronik gastrit zemininden gelişir.
D) İyi diferansiye malign tümör hücrelerinden oluşur.
E) Hücreleri bağırsak epiteline benzerdir.

Doğru cevap: A

TUS'un en çok sorulan sorularından biri mide kanserinin iki histolojik alt tipi olan intestinal tip ve difüz tip kanserlerin karşılaştırıldığı sorulardır. Kelime kelime tüm özelliklerini bilmek zorundayız.

Midenin en sık görülen malign tümörü **adenokarsinomdur.**

İki morfolojik tip görülü (Lauren sınıflaması):

- **İntestinal tip:**
  - Sıklıkla **kronik gastrit** zemindeki **intestinal metaplazi,** displazi ve adenomlardan gelişir.
  - Diffüze göre daha **iyi differansiyedir** ve **ekspansif büyüme** özelliğindedir. Görülme sıklığı azalmaktadır.
  - **50 yaş üzerinde ve daha çok erkeklerde izlenir.**
  - Histolojik olarak glandlar ve solid adacıklar oluşturan malign tümör hücrelerinden oluşur. Hücreleri **bağırsak epitel hücrelerini** andırır.
  - Diffüz mide kanserlerinin aksine, sporadik intestinal mide kanserleri, WNT yolağında mutasyon ile ilişkilidirler. Bu APC gen mutasyonu ve beta-katenin artışı ile karakterizedir. Ayrıca TGFβ sinyal yolağı (TGFβRII), apoptozis regülasyonu (BAX), ve hücre siklus regülatuvarı (CDKN2A) genlerinde mutasyonda mide kanserine neden olur.
- **Difüz tip:**
  - Kronik gastritle ve H. pylori ile ilişki göstermez.
  - **E-cadherin mutasyonu** ve **A kan grubu** riski arttırır.
  - **Kötü differansiyedir** (sıklıkla **taşlı yüzük hücre tipinde**) ve **infiltratif büyüme** özelliğindedir.
  - **Gençlerde** daha sıktır.
  - Histolojisinde tümör hücrelerinin **mide duvarına tek tek dağıldıkları,** intestinal tiptekinin aksine gland oluşturmadıkları görülür.
  - Özel bir tipi; tümör **hücre sitoplazmalarında müsin vakuolleri görülen** (asla ekstrasellüler değil) ve bu yüzden çekirdeği kenara itilmiş görünümde hücrelerle karakterize **taşlı yüzük hücreli tiptir.**
  - Bu tipin hücreleri **mide epitel hücrelere benzer.**
  - Taşlı yüzük hücreleri, mide duvarını yaygın ve tam kat tutan ve rijit kalınlaşma yapan yayılım yapar. Buna **linitis plastica (matara mide)** denir.

Mide kanserlerinde başlangıçta sıklıkla atrofi - displazi bulunur, takiben **erken gastrik karsinom** gelişir ve sonuçta bu lezyon **ileri karsinomlara** döner.

Erken mide kanseri:

- **Lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın mukoza-submukozaya sınırlı** olan tümördür.
- İyi prognozludur.

Mide kanserlerinde klinik:

- Mide tümörlerinde %50 CEA ve %30 CA19-9 yüksek olarak saptanır.
- Tüm gastrik karsinoma varyantları midenin tüm katlarını geçerek serozaya ulaşıp **bölgesel (en sık metastaz)** ya da uzak lenf nodlarına metastaz yapabilir. Bazen en erken lenf nodu metastazı **supraklavikular lenf nodunadır (Virchow nodu).**
- Kimi zaman batın boşluğu yolu ile **overlere metastaz yapar (Krukenberg tümörü).** Bu tip metastaz **sıklıkla taşlı yüzük hücreli karsinomlarda** izlenir.
- Aksillaya metastaz yaparsa Irish, göbek çevresine metastaz yaparsa **Sister Marry Joseph** ve rektuma metastaz yaparsa **Blumer's shelf** denir.
- **İnvazyon derinliği ve metastaz en önemli prognostik faktörlerdir.**

Koryokarsinom: Oldukça kötü prognozlu olan germ hücreli bir malignitedir. Mideye metastazı olası olsa da tümör hücrelerinin atipisinin belirgin olması ve hastanın kanında beta-hcg atışı ile tanınır. Taşlı yüzük hücresi beklenmez.

Gastrointestinal stromal tümör: Sindirim sisteminin kajal hücresinden gelişir. Mideyi diffüz kalınlaştırmaktan ziyade submukozal nodül şeklinde daha sık bulgu verir. Tümör hücreleri iğsi ya da epiteloittir. **C-kit mutasyonu saptanır.**

Marjinal zon lenfoma: Midenin **en sık lenfoması** bir marjinal zon lenfoma olan **MALToma'dır. Helikobakter pilori** ile ilişkilidir. Soruda bu yönde bir veri bulunmamaktadır.

Nöroendokrin tümör: Nöroendokrin tümörler midede genelde multipil olma eğilimindedirler. Salgıladıkları moleküllere bağlı semptom verebilseler de çok belirgin değildir. Submukozal yerleşme ve sarı turuncu nodüller olma eğilimlerindedirler.

8. Aşağıdakilerden hangisi, erken dönem mide karsinomunda gözlenen patolojik bulgulardan biri değildir? (Eylül 2007)

A) Perigastrik lenf nodu metastazı
B) Adenokarsinom morfolojisi
C) Muskularis mukoza invazyonu
D) Komşu mukozada displazik değişiklikler
E) Linitis plastika görünümü

Doğru cevap: E

Sorudaki temel çeldirici C seçeneği olabilir. Tümör "*tunica muscularis****"i tutarsa artık erken gastrik karsinom olmaktan çıkar ama seçenekteki "****muscularis mucosa****" ifadesi mukozayı tanımlar. Bu haliyle dikkati de ölçen güzel bir soru ortaya çıkmış.***

Tümörün sirküler ve longitidünal kas tabakalarına invazyonu yoktur.

Linitis plastica mide duvarını difüz olarak tutan taşlı yüzük hücreli karsinomun makroskobik bulgusudur.

7. sorunun açıklamasına bakınız.

9. Erken mide kanserinin <u>en doğru</u> tanımı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2001)

A) Lenf nodlarına metastaz olmadan mukoza ve submukozada sınırlı tümör
B) Lenf nodlarına metastaz olup olmadığına bakılmaksızın mukoza ve submukozada tümör
C) Uzak metastazın bulunması
D) Muskularis propria invazyonu
E) Seroza invazyonu

Doğru cevap: B

7. sorunun açıklamasına bakınız.

10. Aşağıdaki ifadelerden hangisi erken mide kanseri tanımlamasına <u>girmez</u>? (Eylül 99)

A) Muskularis mukozada invazyon, lenf nodları negatif
B) Mukoza invazyonu, lenf nodu pozitif
C) Submukoza invazyonu, lenf nodu pozitif
D) Submukoza invazyonu, lenf nodu negatif
E) Muskularis propria invazyonu, lenf nodları negatif

Doğru cevap: E

Bu soru için sadece patoloji değil histoloji de bilmelisiniz!!

İlerlemiş gastrik kanser: Submukoza ötesine T.muskularise geçen bir lezyondur.

7. sorunun açıklamasına bakınız.

*****Burada karıştırılan iki bölge vardır.**
- T. Muskularis (M.propriya) ana kas tabakadır ve serozanın hemen altında bulunur.
- **M. mukoza ise epitel tabakasının hemen altında bulunur.**
- **Yani tümör M. mukozaya girse de erken evre olur! M. mukoza ile T. Muskularisi karıştırma!!!**



Mide kanseri

11. Mide duvarını lümende ekzofitik kitle oluşturmaksızın diffüz olarak tutarak, duvarda yaygın kalınlaşmaya neden olan tümörün makroskopik görünümüne ne ad verilir? (Eylül 2009)

A) Ülserovejetan **B)** Polipoid
C) Linitis plastika **D)** Nodüler
E) Mukozal plak

Doğru cevap: C

Bu tür nokta atışı terminolojiler TUS'ta çok önemlidir. Mutlaka bilmeliyiz.

Mide adenokarsinomlarında makroskopik olarak şu büyüme patternleri **(Borrmann)** izlenir:
- Polipoid
- Ülserovejetan (en sık)
- Ülseroinfiltran
- **Diffüz infiltratif (Linitis plastika) (matara mide):**
  - Mide duvarını yaygın ve tam kat tutan ve rijit kalınlaşma yapan yayılım paternidir.
  - **Diffüz tip mide karsinomu (özellikle taşlı yüzük hücreli tip)** bu paterni sever.

12. Midenin "linitis plastika" **adı verilen tümörü patolojik olarak aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 88)

A) Polipoid adenokarsinom **B)** Malign lenfoma
C) Polip **D)** Süperfisial karsinom
E) Diffüz infiltratif karsinom

Doğru cevap: E

11. sorunun açıklamasına bakınız.

13. Elli iki yaşındaki kadın hasta, karın ağrısı ve son 2 ayda hızlı kilo kaybı nedeniyle başvuruyor. Abdominal tomografide bilateral over kitlesi saptanıyor ve hasta ameliyat ediliyor. Her iki overdeki lezyonun mikroskobik incelemesinde, taşlı yüzük hücrelerinden oluşan, diffüz infiltratif metastatik tümör saptanıyor.

Bu duruma neden olan primer tümör kaynağı sıklıkla aşağıdaki organlardan hangisidir? (Nisan 2016 Orijinal)

A) Kolon **B)** Endometriyum
C) Mide **D)** Apendiks
E) Safra kesesi

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Overde görülen Krukenberg tümörünün <u>en sık</u> kökeni aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2016 BENZERİ)

A) Mide B) Endometriyum
C) Apendiks D) Akciğer
E) Özogafus

Doğru cevap: A

Krukenberg tam bir nokta atışı sorudur. Taşlı yüzük hücreli tümörün periton yoluyla overlere yaptığı metastazı tanımlar. Öyleyse şıklara bakalım, hangi organda taşlı yüzük hücreli karsinom görülür?

Krukenberg tümörü, bir tümör hücresinin **batın boşluğu yoluyla (periton) overlere yaptığı metastazı** tanımlar. Sıklıkla overler **bilateral** tutulur. Bu tip metastazı yapan tümörler genellikle **taşlı yüzük hücre** morfolojisindedir. Bu nedenle şıklarda taşlı yüzük hücreli tümörleri köken olarak aramak gerekir. Gözümüz **öncelikle mideyi, sonra meme ve kolonu arar.**

Endometriyum karsinomları sıklıkla klasik endometriyoid yada nadiren seröz papiller berrak hücreli olurlar; taşlı yüzük beklenmez.

Apendiks, akciğer, safra kesesi ve **özofagus** kanserlerinin periton yoluyla overe metastaz yapması beklenen bir bulgu değildir.

14. Midede kronik Helicobacter pylori enfeksiyonuyla ilişkili olarak gelişen lenfoma tipi aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2015 Orijinal)

A) Foliküler lenfoma
B) Küçük lenfosittik lenfoma
C) Mantle hücreli lenfoma
D) Burkitt lenfoma
E) Marjinal zon lenfoma

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Midede kronik inflamasyon ya da otoimmün hastalıklar zemininden gelişebilen, uzun süre lokal kalan ve etyolojik faktör ortadan kaldırıldığında gerileyebilen lenfoma tipi aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2015 BENZERİ)
>
> A) Mikozis fungoides B) Foliküler lenfoma
> C) Küçük lenfositik lenfoma D) Marjinal zon lenfoma
> E) Mantle hücreli lenfoma
>
> ***Doğru cevap: D***

Mide lenfomaları, etkeni olan H.pylori ile, B hücreli ekstranodal lenfomaların en sık çıkış yeri olması ile, klinik özellikleri ile sık sık sorulan bir konudur.

H.pylori, MALTOMA etkenidir. **Maltoma**'lar **marjinal zon lenfoma**'ların bir subtipidir. Marjinal zon lenfomalar **kronik inflamasyon** zemininde gelişen, prognozu iyi olan, uzun süre lokal kalan ve **etken ortadan kaldırılınca gerileyen** bir lenfoma tipidir. Midenin en sık lenfoması **MALTOMA'dır. T(11;18) görülür.**

Mikozis fungoides: Derinin primer **CD4 + T** hücreli lenfomasıdır. **Serebriform nüveli Sezary-Lustner hücreleri** görülür. Bu hücrelerin deride meydana getirdiği **Pautrier mikroabseleri** tanısaldır.

Foliküler lenfoma, t(14;18) ve bcl-2 gen ekspresyonunun görüldüğü bir lenfomadır.

Küçük lenfositik lenfoma, iyi prognozlu olan, proliferasyon merkezlerinin tanı koydurucu olduğu ve basket hücrelerinin görüldüğü bir lenfomadır.

Mantle hücreli lenfoma, siklin D mutasyonu ve t (11;14) görülen, kötü prognozlu lenfomadır.

Burkitt lenfoma, küçük yuvarlak mavi hücreli, çentiksiz çekirdekli, L3 tipi B blastları ile karakterize çocukluk çağı lenfomasıdır.

15. Helikobakter pylorinin <u>en sık</u> ilişkili olduğu gastrointestinal sistem neoplazi tipi aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2005)

A) Kolon kanseri B) Özofagus alt ucu kanseri
C) Mide lenfoması D) Mide leiyomyomu
E) İnce bağırsak lenfoması

Doğru cevap: C

14. sorunun açıklamasına bakınız.

Helikobakter pylori daha çok adenokarsinoma yol açsa da, mide lenfoması olanlarda helikobakter pylori insidansı çok daha yüksektir. Yani ilişki daha fazla.

16. Mide MALT lenfomalarının etiyolojisinde aşağıdaki mikroorganizmalardan hangisinin rol oynadığı düşünülmektedir? (Eylül 2007)

A) Hepatit C virusu B) Helicobacter pylori
C) İnsan herpes virusu tip 8 D) Epstein-Barr virusu
E) Borrelia burgdorferi

Doğru cevap: B

14. sorunun açıklamasına bakınız.

17. Midede <u>en sık</u> görülen malign lenfoma türü aşağıdakilerden hangisidir? (Aralık 2010)

A) Burkitt lenfoma B) MALT lenfoma
C) Hodgkin lenfoma D) Küçük lenfositik lenfoma
E) Anaplastik büyük hücreli lenfoma

Doğru cevap: B

Sorunun amacı verilen şıklar arasında midenin en sık görülen lenfomasının hangisi olduğunun bilinip bilinmediğinin sorgulanmasıdır.

En sık ekstranodal **non-Hodgkin lenfoma** mideden çıkar. Mide lenfomalarının büyük kısmı **H.pylori** etkisi ile oluşur ve başlangıç aşamasında **düşük grade B hücreli MALT lenfoma** (ekstranodal marjinal zon lenfoma) formundadırlar. MALT lenfomalar sıklıkla asemptomatik oldukları için klinikte yakalanmazlar ve **yüksek grade B hücreli büyük hücreli lenfomaya** transforme olduktan sonra tanı alırlar. Bu nedenle pratikte **en sık mide lenfomaları büyük B hücreli non-Hodgkin lenfomadır;** ancak biliyoruz ki bunlar **MALT lenfomanın** peşi sıra gelişmişlerdir.

Burkitt lenfoma, Afrika'da çeneden, Avrupa ve Amerika'da **batından** (payer plakları) çıkarlar; midenin tutulması beklenmez.

Hodgkin lenfoma, lenf nodundan başlar ve vücuda yayıldığında da sıklıkla redikülоendoteliyal sisteme (kemik iliği, dalak, karaciğer) yayılır.Mide tutması beklenmez.

Küçük lenfositik lenfoma; genellikle **jeneralize lenfadenopati, hepatosplenomegali** ile seyreden vücudun her yerini tutabilen ancak mideyi tutması çok nadir olan lenfomalardır.

Anaplastik büyük hücreli lenfoma; yüksek grade T hücreli bir lenfoma olup lenf nodunda; genç yaşlarda ise deri ve yumuşak dokuda saptanması beklenir. Mide tutulumu hemen hiç beklenmez.

18. Mide duvarında submukozal yerleşimli iğsi veya epiteloid hücrelerden oluşan tümörün c-KIT mutasyonları içerdiği saptanıyor.

Bu tümör <u>en büyük</u> olasılıkla aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2009)

A) Gastrointestinal stromal tümör
B) Karsinoid tümör
C) MALT lenfoma
D) Taşlı yüzük hücreli karsinom
E) Kaposi sarkomu

Doğru cevap: A

Bu soruda çok önemli iki ipucunun kullanılması bekleniyor. "İğsi hücre" ve "c-KIT". İğsi hücre mezenşim için kullanılırken, c-KIT ise GIST çin kullanılır.

c-KITmutasyonu, **gastrointestinal stromal tümörde** görülen bir **protoonkogendir**. Bu tümörlerin sorulması gereken diğer bir özelliği ise **CAJAL** hücrelerinden gelişmeleridir !!!!

Gastrointestinal stromal tümörler **Cajal hücrelerinden** gelişir. Bu hücreler gastrointestinal **peristaltizmi** kontrol ederler.

Bu tümörlerin % 95'i **c-KIT** antikorları içerir, yaklaşık % 70'i **CD34** boyanırlar. **PDGFR** mutasyonu içerebilirler. Gastrointestinal stromal tümörler **en sık mide** de görülür. **Tirozin kinaz aktivitesi** belirgindir. **Bu tümörde en önemli malignite kriteri mitozdur!. GİST'in eşlik ettiği sendromlar NF-1 ve Carney sendromudur. Tedavide KİT antagonisti olan imatinib verilir!**

Karsinoid tümör, nöroendokrin hücrelerden gelişen, **NSE ve kromagranin** ile pozitif boyanan, genellikle **serotonin** üreten bir tümördür.

MALT lenfoma, ekstranodal Non-Hodgkin lenfomaların çıkış şeklidir. **MALT dokusu** bulunan organlardan primer olarak çıkabilir.

Taşlı yüzük hücreli karsinom, hücre içi **müsin** vakuolü tarafından perifere itilmiş nükleusun meydana getirdiği bir görünümdür. Mide, meme, kolon adenokanserlerinde görülebilen histolojik bir tiptir.

Kaposi sarkomu, immün supresif kişilerde, **HHV-8** nedeniyle meydana gelen, iğsi hücrelerden oluşan, damar endotel kaynaklı bir tümördür.

19. Aşağıdaki tümörlerden hangisinin patogenezinde C-kit mutasyonu rol oynar? (Eylül 2005)

A) Gastrik MALT lenfoma
B) Gastrointestinal stromal tümör
C) Pulmoner nöroendokrin tümör
D) Gastrik karsinoid tümör
E) Meme adenokarsinomu

Doğru cevap: B

18. sorunun açıklamasına bakınız

Gastrointestinal stromal tümör patogenezinde c-KIT,

Gastrik maltomanın patogenezinde **t(11;18),**

Meme adenokarsinomlarında BRCA genleri sorulmaya adaydır.

Diğer tümörlerde belirgin bir genetik bir mutasyon yoktur.

20. Midenin <u>en sık</u> görülen malign mezenkimal tümörü aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 98)

A) Rabdomiyosarkom **B)** Liposarkom
C) Malign fibröz histiyositom **D)** Leiyomiyosarkom
E) Fibrosarkom

Doğru cevap: D

Midede en sık epitel kökenli malilgn tümörler görülür. Mezenşimal maligniteler daha nadir oldukları için soru özelliği taşıyan spot bilgilerinin bilinmesi gerekir.

Midenin en sık görülen benign epitelyal tümörü **polip**, midenin en sık görülen benign nonepitelyal neoplazmı **GİST**'tir. En sık görülen malign epitelyal tümörü **adenokarsinom, en sık görülen mezenkimal tümörü ise leiyomiyosarkomdur.**

Rabdomiyosarkom ilk dekadın en sık malign yumuşak doku sarkomudur. Çocuklarda sıklıkla baş-boyun, erişkinlerde ise ekstremite yerleşimlidir. İmmünhistokimyasal olarak "desmin" ile pozitif boyanır.

Liposarkom, sıklıkla erişkinlerde görülen yağ dokusunun malign tümörüdür. Bu tümörlerin MDM2 onkogeni taşımaları (p53 inhibisyonu yaparlar) tipiktir. Miksoid/yuvarlak hücreli varyantı t(12;16) içerirler.

Malign Fibröz Histiyoitom, erişkinlerde sık görülen malign bir yumuşak doku tümörüdür. Yüksek grade'lidir.

Fibrosarkom, özellikle ekstremitelerin derin yumuşak dokusuna yerleşir. Paraneoplastik olarak hipoglisemiye neden olabilir.

21. Aşağıdaki mide tümörlerinden hangisi nöroendokrin özelliktedir? (Eylül 2001)

A) Taşlı yüzük hücreli karsinom
B) Karsinoid tümör
C) Lenfoma
D) Leiomiyosarkom
E) Villöz adenom

Doğru cevap: B

Nöroendokrin tümör deyince akla daima karsinoid tümör geldiği için bu ipucunu yakalayanlara çok kolay bir soru.

Karsinoid tümör, GİS'te yaygın olarak bulunan nöroendokrin hücrelerden **(enterokromafin** veya **Kulchistky hücreleri)** kaynaklanır aynı zamanda akciğer, pankreas, safra yolları gibi organlarda da oluşabilir. Hücreler çözünür gümüş tuzlarına afinite duydukları için **argentaffinoma** da denilir. NSE ve kromagranin ile pozitif boyanırlar.

Taşlı yüzük hücreli karsinom, hücre içi **müsin** vakuolü tarafından perifere itilmiş nükleusun meydana getirdiği bir görünümdür. Mide, meme, kolon adenokanserlerinde görülebilen histolojik bir tiptir.

MALT lenfoma, ekstranodal Non-Hodgkin lenfomaların çıkış şeklidir. **MALT dokusu** bulunan organlardan primer olarak çıkabilir.

Leiyomiyosarkom, düz kasların malign tümörüdür. İmmünhistokimyasal olarak düz kas boyası olan **aktin ve desmin** boyanır.

Mide Hastalıkları-Tümörler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Midenin en sık görülen mezenkimal neoplazisi hangisidir...** Gastrointestinal stromal tümör
2. **Midede en sık görülen polipler...** hiperplastik ve inflamatuar polipler
3. **Hiperplastik ve inflamatuvar poliplerin etyolojisi...** kronik inflamasyon
4. **Proton pompa inhibitörü kullananlarda ve ailevi polipozis koli'ye (APC) sekonder ortaya çıkan, histolojik olarak esas ve paryetal hücreler içeren mide polibi...** Fundik gland polibi
5. **Fundik gland polibi midede en sık nereye yerleşir...** Fundus ve korpus
6. **Gastrik adenomun özellikleri...** En sık antruma yerleşir, APC'de sıklığı artar, malignleşme potansiyeli yüksektir
7. **Gastrik karsinomların en sık izlendiği lokalizasyon hangisidir...** Küçük kurvatur üzeri antropilorik bölge
8. **Diffüz tip ve intestinal tip mide kanserinde mutasyona uğrayan genler...** Diffüz tipte CHD , intestinal tipte APC mutasyonu görülür
9. **Mide kanserinde en önemli prognostik faktör...** İnvazyon derinliği ve metastaz
10. **Abdomendeki en sık mezenkimal tümör nedir...** Gastrointestinal stromal tümör (GİST)
11. **GİST en çok nerede görülür...** Mide
12. **GİST eşlik eden sendromlar nelerdir...** Carney kompleksi ve nörofibromatozis-1
13. **Gastrointestinal stromal tümörde hangi KIT dışında hangi mutasyon görülür...** PDGFR-alfa
14. **Gastrointestinal stromal tümör hangi hücrelerden köken alır...** Kajal hücreleri
15. **GİST prognoz kriterleri nelerdir...** tümör boyutu büyükse, mitoz çoksa, ince barsak yerleşimliyse kötü
16. **GİST immünhistokimyası...** KİT, CD 34, DOG-1, vimentin

BAĞIRSAK HASTALIKLARI- GELİŞİM ANOMALİLERİ, VASKÜLER HASTALIKLAR

1. **Divertikülozis coli en çok nerede görülür?** (Nisan 93)

A) Sol kolon B) Transvers kolon
C) Rektum D) Sigmoid
E) Sağ kolon ve çekum

Doğru cevap: D

Divertikül TUS'ta nadiren bulunduğu yer, etyoloji ve komplikasyon açısından sorulur.

Divertikül, en sık sigmoid kolonda görülür. Kas tabakası olmayabilir. Sirküler kas tabakası genellikle etkilenmiş bağırsak kısmında hipertrofiktir. Kanama, perikolik apse, fistül veya perforasyon oluşabilir.

Etyolojide rafine ve düşük lifli diyet de rol oynar **Marfan** ve **Ehlers Danlos sendromu**nda divertikül gelişimi sıktır.

2. **Kolon divertikülleri ile ilgili olarak aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?** (Nisan 2012)

A) Genç yaşlarda görülür.
B) Çoğunlukla doğuşta mevcuttur.
C) Cerrahi müdahale gerektiren komplikasyon olasılığı yüksektir.
D) Lezyonların çoğu gerçek divertiküldür.
E) Sigmoid kolonda daha sık görülmektedir.

Doğru cevap: E

1. sorunun açıklamasına bakınız

3. **İntestinal tüberkülozun en sık yerleşim yeri aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 99)

A) Jejunum B) Duodenum
C) Terminal ileum D) Kolon
E) Rektum

Doğru cevap: C

GIS, zaman zaman mikrobik ya da antibiyotik kullanımı sonrası tutulumları nedeniyle sorulabiliyor.

Edinsel bağırsak hastalıklarında olan tüberkülozun **primer şekli,** tüberküloz ile enfekte süt içenlerde direkt bağırsaklardan başlarken, **sekonder tipte** akciğer tüberkülozu olan bir kişinin balgamını yutmasıyla bulaşır. Çoğunlukla, 30-50 yaşlarda ve kadınlarda daha sık görülür.

% 85 ileoçekal valv çevresini tutar. Akut veya kronik olabilir. Ülserasyon nedeniyle huzursuzluk, karın ağrısı, fistül, iştahsızlık, mukuslu kanlı ishal, hatta ileusa neden olabilirler.

4. Endoskopik olarak kanamalı ve granüler görünen rektosigmoid bölgeden alınan biyopside psödomembranlarla karakterize aktif kolit saptanıyor.

Bu tablonun aşağıdaki hasta gruplarının hangisinde görülmesi beklenir? (Eylül 2005)

A) Uzun süreli steroid kullanan hasta
B) Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç kullanan hasta
C) Kolon kanseri nedeniyle ameliyat olmuş hasta
D) Geniş spektrumlu antibiyotik kullanan hasta
E) Abdominal radyoterapi almış hasta

Doğru cevap: D

Tek kelimelik ipucu, tek cevap: Psödomembranöz kolit=geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı.

Geniş spektrumlu sistemik antibiyotik kullanımı, bağırsağın normal florasında bulunan **clostridium difficile** gibi bakterilerden sitotoksin üretebilen suşların ortaya çıkmasına neden olur. Hasar görmüş süperfisyel mukozada fibrinopürülan debris ve mukusun plak tarzında yapışması sonucu oluşan lezyona **psödomembranöz kolit** denir.

5. Yetmiş iki yaşında kalp yetmezliği ve diyabet öyküsü olan bir erkek hastanın kolonoskopisinde 25-55 cm arasında yaygın kanama ve ülserler görülmüştür.

Diğer bütün kolon kesimleri normal olan bu hasta için en olası patolojik tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2005)

A) Amibik kolit
B) Ülseratif kolit
C) İskemik kolit
D) Tifo ülserleri
E) Divertikül

Doğru cevap: C

Bağırsağın vasküler hastalıkları nadiren soru olabiliyor, bu durumlarda mutlaka sorudaki ipuçlarını yakalayıp sonuca gitmek lazım. "kalp yetmezliği" , "diyabet" gibi.

VASKÜLER HASTALIKLAR

İskemik Bağırsak Hastalığı:

Majör mezenterik arterde komplet oklüzyon **"transmural (tam kat)"** infarkta; intestinal hipoperfüzyon ya da mezenter arter dallarında parsiyel tıkanma "mural **(mukoza ve/veya submukoza tutulumu)**"ya da "mukozal" infarkta yol açar.

Akut bağırsak iskemisi için predispozan faktörler:

Arteriyel tromboz: Ağır ateroskleroz, sistemik vaskülitler, dissekan anevrizma, anjiografi prosedürleri, aortik rekonstrüktif cerrahi, cerrahi kazalar, hiperkoagülabilite durumları ve kontraseptifler.

Arteriyel embolizm: Kardiyak trombüsler, anjiografi, aortik ateroembolism.

Venöz tromboz: Hiperkoagülabilite durumları, intrapetioneal sepsis, postoperatif durumlar, damara invaze tümörler (özellikle hepatosellüler karsinom), siroz ve abdominal travma.

Tıkanıklık durumu yaratmayan iskemiler; kalp yetmezliği, şok, dehidratasyon, vazokonstrüktif ilaçlar (dijitalller vazopresin, propranolol).

Nadir tablolar; radyasyon hasarı, volvulus, striktür, internal ve eksternal herniasyon.

Transmural intestinal infarktlarda, kanın geri dönüş şansı olmadığından etkilenen bağırsak segmenti koyu kahve renktedir, bağırsak cidarı incelmiştir ve 24 saat içinde intestinal bakterilerin üremesi sonucu **gangren ve perforasyon** gelişir. Kesintisiz olarak geniş bir segment etkilenmiştir. Mural ve mukozal infarktlarda ise, multifokalite ve atlamalı tutulum sözkonusudur.Bu yapının sınırlarında inflamatuvar fibrin ve eksüda birleşerek barsağı örten **"psödomembran"** oluştururlar.

Amibik kolit, ağzı dar, tabanı geniş ülserler ile karakterizedir.

Ülseratif kolit, daima rektumdan başlayıp proksimale doğru kesintisiz ilerleyen ve mukoza-submukozanın tutulduğu kronik bir inflamasyondur.

Tifo, bağırsak lümenine parallel oval ülserler yapar.

Divertikül, en sık sigmoid kolonda görülür. Kas tabakası olmayabilir. Sirküler kas tabakası genellikle etkilenmiş bağırsak kısmında hipertrofiktir. Kanama, perikolik apse, fistül veya perforasyon oluşabilir.

Bağırsak Hastalıkları-Gelişim Anomalileri, Vasküler Hastalıklar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Meckel divertikülünde en sık görülen heterotopik doku hangisidir...** Mide epiteli
2. **Volvulus en çok nerede görülür...** Sigmoid kolon, sonra çekum
3. **Hirschsprung hastalığında bağırsakta patolojik segment hangisidir...** Genişlemiş segmentin distalindeki dar segment
4. **Hirschsprung hastalığında sıklıkla hangi gen mutasyonuna rastlanır...** RET mutasyonu
5. **İskemik bağırsak hastalığının en sık nedeni hangisidir...** Arteriyel tıkanıklık (%50)
6. **Bağırsakta iskemiye en hassas bölge...** Splenik fleksura
7. **Bağırsak iskemisine neden olabilen virüs...** CMV
8. **Altıncı dekaddan sonra masif alt GİS kanamasına neden olan anjiyodisplazinin en sık lokalizasyonu hangisidir...** Çekum

BAĞIRSAK HASTALIKLARI - MALABSORBSİYON SENDROMLARI

1. Diyare, karın şişliği, kilo kaybı ve halsizlik nedeniyle başvuran 24 yaşındaki bir erkek hastanın duodenum biyopsisinde mukozada düzleşme, villus kaybı, epitel içinde çok sayıda T lenfosit izlenmiştir.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2008)

A) Crohn hastalığı
B) Disakkaridaz yetmezliği
C) Glutene duyarlı enteropati
D) Ülseratif kolit
E) Shigella enterokoliti

Doğru cevap: C

Çölyak hastalığı (Gluten sensitive enteropati) artık TUS'un klasikleşmiş hastalıklarından biridir. Her özelliği defalarca soru olmuştur. Olmaya da devam edecektir, bu nedenle bu sorular piyango gibi kolay olur.

Çölyak hastalığı:

- Tüm tahıllarda bulunan **glutenin** içindeki **gliadine** karşı gelişen **anti-gliadin antikorlar** patogenezde sorumludur. Çölyakta en duyarlı antikor **antiendomisyum immünglobülin A**'dır.
- Diyetinde gluten olanlarda **bağırsakta inflamatuvar reaksiyon** gelişir.
- **Mukozal villuslarda atrofi, kriptlerde hiperplazi** görülür. Histolojik değişiklikler özellikle **duodenumda** ortaya çıkar (demir eksikliği anemisi).
- Hastalarda gelişen diyare ve malnütrisyon, diyetten glutenin uzaklaşması ile hızla düzelir.

- **HLA-DQ2 veya HLA-DQ8'lerde** sıktır. B lenfosit, CD 8 ve plazma hücresi infiltrasyonu görülür.
- Gliadine karşı gelişen antikorlar deri ile çapraz reaksiyon verirse subepidermal büllöz hastalık olan **dermatitis herpetiformis** oluşur. **IgA nefropatisi** eşlik edebilir. En sık **intestinal T hücreli lenfoma** olmak üzere, intestinal adenokanser gelişimi riski artar.
- Çölyaklı hasta diyetine dikkat etmesine rağmen diyare düzelmiyorsa ilk sekonder laktaz eksikliği düşünülür. **Adenovirüs semptomları ağırlaştırabilir.**

Crohn hastalığında, tam kat ülserler, granülomlar, kriptlerde distorsiyon, mukozalarda atrofi vardır.

Disakkaridaz eksikliğinde, bağırsak mukozası normal olup ozmotik diyare mevcuttur.

Ülseratif kolit, daima rektumdan başlayıp proksimale doğru kesintisiz ilerleyen ve mukoza-submukozanın tutulduğu kronik bir inflamasyondur.

Shigella, özellikle distal kolonu etkiler. Mukozada inflamasyona neden olur.

2. **İnce bağırsak biyopsisinde villuslarda atrofi, kript hiperplazisi, lamina propriada lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonu olan hastalık aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 94)

A) Crohn hastalığı B) Ülseraftif kolit
C) Tropikal sprue D) Whipple hastalığı
E) Çölyak hastalığı

Doğru cevap: E

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Tropikal sprue, seyahat edenlerde sıktır. Histoloji **Çölyak hastalığına benzemekle** birlikte total villöz atrofi pek görülmez ve **distal ince bağırsağı** sık tutar. Bu yüzden B12- folik asit eksikliği görülür. Organizma tam belli olmamakla birlikte Cyclospora veya enterotoksijenik bakteri suçlanmaktadır.

Whipple hastalığı, makrofajlar içinde PAS (+) basiller, başlıca ince bağırsak, santral sinir sistemi ve eklemleri tutar.

3. Malabsorbsiyon sendromu olan bir çocukta ince bağırsak biyopsisinde total villus atrofisi saptanmıştır. Kanda ise antigliadin Ig A antikorları yüksek olarak bulunmuştur.

Bu çocukta aşağıdaki hastalıklardan hangisi <u>öncelikle</u> düşünülmelidir? (Nisan 2002)

A) Whipple hastalığı B) Crohn hastalığı
C) Glutene duyarlı enteropati D) Tropikal sprue
E) Sjögren sendromu

Doğru cevap: C

Sjögren sendromu, ekzojen salgı bezlerini tutan, orta yaş kadınlarda daha sık görülen, Anti SS-A (Anti Ro) ile karakterize otoimmün hastalıktır.

1-2. sorunun açıklamasına bakınız.

4. **İnce bağırsak biyopsisinde diffüz iltihap, villuslarda atrofi veya kayıp, intraepitelyal lenfositlerde artış ile karakterize hastalık aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2007)

A) Çölyak hastalığı
B) Disakkaridaz eksikliği
C) İmmünoproliferatif ince bağırsak hastalığı
D) Whipple hastalığı
E) Nekrotizan enterokolit

Doğru cevap: A

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Disakkaridaz (laktaz) eksikliğinde, mukoza hemen hemen normaldir.

İmmünproliferatif ince bağırsak hastalığı (IPSID), genellikle ince bağırak plazmasitozunu takip eden bir lenfoma tablosudur.

Whipple'da PAS (+) granülleri olan makrofajlar görülür.

Nekrotizan enterokolitte bağırsağın iskemisine bağlı olarak mukozal hemoraji ve nekrozlar görülür.

5. Büyüme ve gelişme geriliği olan 8 yaşındaki erkek hastadan alınan duodenum biyopsisinde intraepitelyal lenfosit artışı saptanıyor.

Bu hastada aşağıdakilerin hangisi ayırıcı tanıda <u>yer almaz</u>? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Gluten enteropatisi
B) Protein intoleransı
C) Mikrovillus inklüzyon hastalığı
D) Otoimmün enteropati
E) *Helicobacter pylori* enfeksiyonu

Doğru cevap: C

Çölyak hastalığının ayırıcı tanısını soran zor bir soru. Ayırıcı tanı intraepitelyal lenfosit olan hastalıklar ve villuslarda küntleşme olan hastalıklar olarak yapılmaktadır.

Mikrovillus inklüzyon hastalığı: Doğumdan itibaren inatçı ağır malarbsorpsiyon olur. Otozomal resesif hastalıktır. Yeni doğan döneminde görülen persistan diyarenin en sık sebebidir. Tanı ince barsak biyopsisi ile konur. Villuslarda küntleşme ve kript hipoplazisi görülür. Tek tedavisi barsak transplantasyonudur.

Çölyak Hastalığı

- Tüm tahıllarda bulunan **glutenin içindeki gliadine** karşı gelişen **anti-gliadin antikorlar patogenezde sorumludur.** Diyetinde gluten olanlarda bağırsakta inflamatuvar reaksiyon gelişir.
- **HLA-DQ2** veya **HLA-DQ8**'lerde sıktır. B lenfosit, CD 8 ve plazma hücresi infiltrasyonu görülür.
- Tanı için **anti-doku transglutaminaz ve anti-endomisyal antikorlar** faydalıdır.
- Tip 1 DM, tiroidit, Sjogren sendromu, ataksi, otizm, depresyon, epilepsi, IgA nefropatisi, lenfositik gastrit, Down sendromu-Turner sendromuna eşlik edebilir.

- **Çocukluk çağında K=E, erişkinde kadınlarda daha sık görülür.**
- **Mukozal villuslarda atrofi, kriptlerde hiperplazi** görülür. Histolojik değişiklikler **özellikle duodenumda** ortaya çıkar (demir eksikliği anemisi). Hastalarda gelişen diyare ve malnütrisyon, diyetten glutenin uzaklaşması ile hızla düzelir.
- Gliadine karşı gelişen antikorlar deri ile çapraz reaksiyon verirse subepidermal büllöz hastalık olan **dermatitis herpetiformis** oluşur. **IgA nefropatisi** eşlik edebilir. **En sık intestinal T hücreli lenfoma olmak üzere, intestinal adenokanser gelişimi riski artar.**

Çölyak Hastalığının Ayırıcı Tanısı

Artmış intraepitelyal lenfosit olan hastalıklar	Villuslarda küntleşme yapan hastalıklar
• Helicobacter pylori gastriti • Viral gastroenterit • **Otoimmün enteropati** • **Tropikal şupru** • **Refraktör şupru** • **Protein intoleransı** • **Bakteriyel overgrowth**	• Yaygın değişken immün yetmezlik • Mikrovillus inklüzyon hastalığı • **Otoimmün enferopati** • **Tropikal şupru** • **Refraktör şupru** • **Protein intoleransı** • **Bakteriyel overgrowth** • Radyasyon veya kemoterapi • Beslenme eksiklikleri • Eozinofilik gastroenterit • Crohn hastalığı

6. **İnce bağırsakta lamina propriada PAS (+) granüller içeren makrofajların artmasıyla karakterize malabsorpsiyon hastalığı aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2009)

A) Tropikal sprue **B)** Çölyak hastalığı
C) Whipple hastalığı **D)** Abetalipoproteinemi
E) Kistik fibrozis

Doğru cevap: C

Soruda "duodenum + PAS(+) granüller içeren makrofaj" ipuçlarını gördüğünüz anda doğrudan işaretlenecek cevap Whipple'dır.

Whipple hastalığı:

- Biyopside ince bağırsak lamina propria'sında **makrofajlar** ve bu makrofajlarda **PAS (+) çubuk** şeklinde basiller görülür.
- Bunlar hastalığın etkeni bir gram (+) mikroorganizma olan **Tropheryma whippelii'yi** yansıtan çubukçuklardır.
- Nadir, sistemik bir enfeksiyondur. **Bağırsaklar, santral sinir sistemi ve eklemler** çok sık etkilenir.
- Malabsorbsiyon mikroorganizma yüklü makrofajların **lenfatikleri tıkamasından** dolayı ortaya çıkar.
- Bu makrofajlar mezenterik lenf nodları, eklemlerde sinoviyal membranlarda, kalp kapaklarında ve beyinde birikir.
- Sıklıkla **4-5. dekad erkekleri** etkiler.
- Klinik tablo malabsorbsiyon, lenfadenopati, hiperpigmentasyon, poliartrit ve SSS komplikasyonlarıdır.

Tropikal sprue, seyahat edenlerde sıktır. Histoloji **Çölyak hastalığına benzemekle** birlikte total villöz atrofi pek görülmez ve **distal ince bağırsağı** sık tutar. Bu yüzden B12- folik asit eksikliği görülür. Organizma tam belli olmamakla birlikte Cyclospora veya enterotoksijenik bakteri suçlanmaktadır.

Çölyak hastalığı: Tüm tahıllarda bulunan **glutenin** içindeki **gliadine** karşı gelişen **anti-gliadin antikorlar** patogenezde sorumludur. Çölyakta en duyarlı antikor **antiendomisyum immünglobülin A**'dır.

Abetalipoproteinemi: Diyetteki lipidin mukozal epitel hücrelerinden şilomikronlar halinde lenfatiklere verilmesi için gerekli proteinler yoktur (Apo B-Trigliserid transfer edici protein eksik). Dolayısıyla transepitelyal transport bozulur.

Kistik fibrozis: Ekzojen salgı yapan organların duktuslarında bulunan cAMP bağımlı klor pompasında bopzuklukla karakterize bir hastalıktır.

- **Mukozal villüslerde atrofi, kriptlerde hiperplazinin görüldüğü; lamina propriada makrofaj içinde PAS + basillerin olduğu malabsorpsiyon hastalığı hangisidir...** Whipple hastalığı
- **Beraberinde lenfadenopati, hiperpigmentasyon, poliartrit ve santral sinir sistemi hastalaığı da izlenebilen, bağırsakta PAS + inklüzyonların görüldüğü malabsorpsiyon hastalığı hangisidir...** Whipple hastalığı

7. **İntestinal malabsorbsiyon, artrit, kalp hastalığı ve makrofaj içinde çubuk yapılar ile karakterize hastalık aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 93)

A) Çölyak hastalığı **B)** Whipple sendromu
C) Crohn hastalığı **D)** Ülseratif kolit
E) Laktaz eksikliği

Doğru cevap: B

6. sorunun açıklamasına bakınız

Crohn ve ülseratif kolit, kronik inflamatuvar bağırsak hastalıklarını oluştururlar. Bağırsak mukozasında **kronik inflamatuvar hücrelerin** varlığı, bağırsak mukoza ve bezlerinde **atrofi ve yıkım** ile karakterize **premalign** bir hastalık ailesidir.

Laktaz eksikliği, laktoz içeren besinlerin alınmasıyla meydana gelen intestinal intoleranstır.

8. İnce bağırsaklardan yapılan histolojik kesitlerde makrofajlar içinde PAS (+) granüller ve basil benzeri yapılar görülüyor.

Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 99)

A) Whipple hastalığı **B)** Çölyak hastalığı
C) Laktaz eksikliği **D)** Abetalipoproteinemi
E) Tropikal sprue

Doğru cevap: A

6. soruların açıklamasına bakınız

Sindirim Sistemi Hastalıkları ve patolojisi

Bağırsak Hastalıkları-Malabsorbsiyon Sendromları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Eritrositlerde akantositoz, bağırsak enterositinde lipid vakuollerinin izlendiği, apolipoprotein B nin eksik olduğu ve transepiteltal transportun bozuk olduğu malabsorbsiyon hastalığı...** Abetalipoproteinemi
2. **Çölyak hastalığına eşlik edebilen hastalıklar...**Tip 1 DM (diabetes mellitus), tiroidit, Sjögren sendromu, ataksi,otizm,depresyon,epilepsi,IgAnefropatisi,Down sendromu- Turner sendromu,lenfositik gastrit, dermatitis herpetiformis
3. **Çölyak hastalığında sıklığı artan GİS maligniteleri...** en sık intestinal T hücreli lenfoma, daha az oranda intestinal adenokanser
4. **Whipple hastalığında malabsorbsiyon mekanizması nedir...** Mikroorganizma yüklü makrofajların lenfatikleri tıkaması
5. **Otoimmün enteropatide mutasyona uğrayan T lenfosit regülasyonundan sorumlu gen...** FOXP3
6. **Bağırsak lümenine paralel oval ülserler...** tifo; **uzun eksene dik ülserler...** TBC; **ağzı dar, tabanı geniş ülserler...**amip
7. **Entamoeba histolytica'nın barsak tutulumunun özellikleri...** ağzı dar, tabanı geniş ülser, en sık çekum ve çıkan kolonu tutar
8. **Salmonella typhi'nin barsak tutulumunun özellikleri...** Oval ülser, terminal ileum yerleşim, tifo etkeni
9. **Tüm dünyada çocukluk çağının en sık şiddetli diyare etkeni ve diyareye bağlı ölümün en sık nedeni...** rotavirüs
10. **Gelişmiş ülkelerde en sık bakteritel diyare etkeni...** Campylobacter jejuni
11. **EpCAM gen mutasyonu sonucu oluşan, villus uçlarında epitelyal tomurcuklar ile karakterize neonatal enteropati...** Konjenital Tufting Enteropati
12. **MYO5B gen mutasyonu sonucu oluşan neonatal enteropati...** Mikrovillus İnklüzyon Hastalığı

BAĞIRSAK HASTALIKLARI-İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI

1. **İnce bağırsakta transmural, segmental tutulum ve granülomatöz reaksiyonlarla karakterli hastalık aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 89)

A) Ülseratif kolit B) Crohn hastalığı
C) Çölyak hastalığı D) Wilson hastalığı
E) Whipple hastalığı

Doğru cevap: B

İşte alt konu başlıkları içinde soru sayısı bakımından TUS'un ilk sıralarında bulunan konu: Kronik inflamatuvar bağırsak hastalıkları. Ayırıcı tanı sorularında en çok sevilen konulardan biridir.

Kronik İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları için tüm önemli bilgiler:

- **Crohn**
- **Ülseratif kolit'ten (UC) oluşur.**

Etyoloji:

- **Genetik: NOD2 (en önemli),** ATG16L1, IRGM mutasyonları sadece Crohn hastalığında varken, IL-23 reseptör polimorfizmleri hem UC hem de Crohn hastalığına karşı koruyucudur.
- **Aberan mukozal immün yanıt:** Th17 (TH1 tipi) aktivasyonu özellikle Crohn hastalığını arttırır. Ayrıca TH 2'nin IL-13 salgılaması UC patogenezinde yer alır.
- **İntestinal epitel disfonksiyonu:** Özellikle NOD 2 defekti Crohn hastalığında intestinal epitel defektine neden olur.
- **İntestinal bakteri kolonizasyonu:** Bakteri sayısının bu hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir.
- Diğer risk faktörleri: Apandisit atağı geçirmek UC riskini azaltır.
- **Sigara UC'yi azaltırken, Crohn riskini arttırır.**

Ortak histolojik özellikleri:

- **Kriptlerde distorsiyon, parçalanma, lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu, mukozada atrofi ve gastrik metaplazidir.**
- Aktivasyon dönemlerinde **nötrofil infiltrasyonu (kriptit)** görülür.
- Bu bulgu **aktivasyon** bulgusudur ve remisyon döneminde görülmez.

Çölyak hastalığı: Tüm tahıllarda bulunan **glutenin** içindeki **gliadine** karşı gelişen **anti-gliadin antikorlar** patogenezde sorumludur. Çölyakta en duyarlı antikor **antiendomisyum immünglobülin A**'dır.

Wilson hastalığı, bakırın öncelikle beyin, göz ve karaciğer gibi organlarda birikimi ile karakterize, OR geçişli bir genetik hastalıktır.

Whipple hastalığı, makrofajlar içinde PAS (+) basiller, başlıca ince bağırsak, santral sinir sistemi ve eklemleri tutar.

- İnce bağırsakta yüzeyel tutulum ülseratif kolitte, transmural tutulum Chron'da izlenir.
- Hem Crohn'da hem de ülseratif kolitte **kolon kanseri** gelişim insidansı artmıştır. Ancak bu insidans ülseratif kolitte daha fazladır.

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının Özellikleri		
	Crohn hastalığı	**Ülseratif kolit**
Histoloji	• Tutulum tam kattır (Fistül) • Granülomlar izlenir • Granülomlar deriyi tutarsa metastatik Crohn hastalığı denir.	• Mukozal-submukozal tutulum • Atlamadan ilerleme
Yerleşim	• Tam kat atlamalı tutulum • En sık terminal ileum yerleşimi • Tüm GİS tutulumu	• En sık rektosigmoid bölge tutulur • Nadiren terminal ileum tutulumu (Backwash ileitis)
Morfoloji	• Tam kat tutulması nedeniyle - Fistüller, abdominal apseler - Transmural fibrosis - Periton fibrozis • Kaldırım taşı görünümü • Duvar kalındır	• Psödopolipler (iyileşmeye çalışan mukozal çıkıntılar) • Duvar incedir
Komplikasyonlar ve Diğer Önemli Özellikler	• Diyare ve karın ağrısı • Malabsorbsiyon • 3. ve 6. dekadda pik • Saccharomyces cerevisiae 'ye karşı gelişen antikorlar	• Kanlı mukuslu gayta • 2. dekadda pik • Daha çok p-ANCA (+)
	• Perianal hastalık • Fistül • Sol kolonda paneth hücre metaplazisi • Kolonu tutarsa kanser riski	• Migratuvar poliartrit • Karsinom • Sklerozan kolanjit • Ankilozan spondilit • Toksik megakolon • Pyoderma gangrenozum

"Crohn Hastalığı Ve Ülseratif Kolitin Yayılımı En Önemli Oluşumlar Ülserler ve Duvar Kalınlığıdır" başlıklı şekile bakınız

2. **Aşağıdaki hastalıklardan hangisi morfolojik olarak tüm bağırsak duvarını birkaç bölgede tutan granülomatöz iltihabi infiltrasyon gösterir?** (Nisan 97)

A) Crohn hastalığı
B) Tifo
C) Ülseratif kolit
D) Whipple hastalığı
E) Pneumatosis intestinalis

Doğru cevap: A

1. sorunun açıklamasına bakınız

Tifo, bağırsak lümenine parallel oval ülserler yapar.

Pneumatozis intestinalis, nekrotizan enterokolitli (iskemik kolit) bir olgunun bağırsak duvarında gaz görünümünü ifade eder.

3. **Bağırsakta transmural iltihap, kazeasyon göstermeyen granülomlar ve fistüllerle karakterize hastalık aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2007)

A) Sarkoidoz **B)** Ülseratif kolit
C) Tifo **D)** Crohn hastalığı
E) İskemik kolit

Doğru cevap: D

1. sorunun açıklamasına bakınız

Sarkoidoz, nedeni bilinmeyen **kronik granülomatöz** bir hastalıktır.İntestinal sistem tutulabilir ancak transmural tutulum ve fistül görülmez.

4. **Aşağıdaki hastalıkların hangisinde intestinal fistül gelişme olasılığı en yüksektir?** (Eylül 2008)

A) Tifo **B)** Crohn hastalığı
C) Ülseratif kolit **D)** Amipli dizanteri
E) Basilli dizanteri

Doğru cevap: B

1. sorunun açıklamasına bakınız

Tifo, salmonella ile oluşan ve mukozaya sınırlı bir hastalıktır.

Entomoeba histolytica, amipli dizanteri etkenidir Protozoa submukozaya kadar ilerleyip yanlara doğru yayılır. Dolayısıyla **ağzı dar, tabanı geniş ülserler** yapar.

Shigella, basilli dizanteri etkeni olup **mukozal inflamasyona** neden olur.

Görüldüğü gibi Crohn harici diğer şıklardaki hastalıklar yüzeyel oldukları için fistül yapma olasılıkları azdır.

5. **Aşağıdakilerden hangisi Crohn hastalığının özelliklerinden biridir?** (Nisan 2015 Orijinal)

A) Lezyonların arada korunmuş mukoza bırakarak ilerleyebilmesi
B) Bağırsak şikayetleri dışında semptom görülmemesi
C) Bağırsak duvarında kalınlaşma görülmemesi
D) Sadece kolonu tutması
E) Lezyonların mukozaya sınırlı olması

Doğru cevap: A

Crohn hastalığının temel özelliklerini bilmemizi gerektiren artık klasikleşmiş bir TUS sorusu.

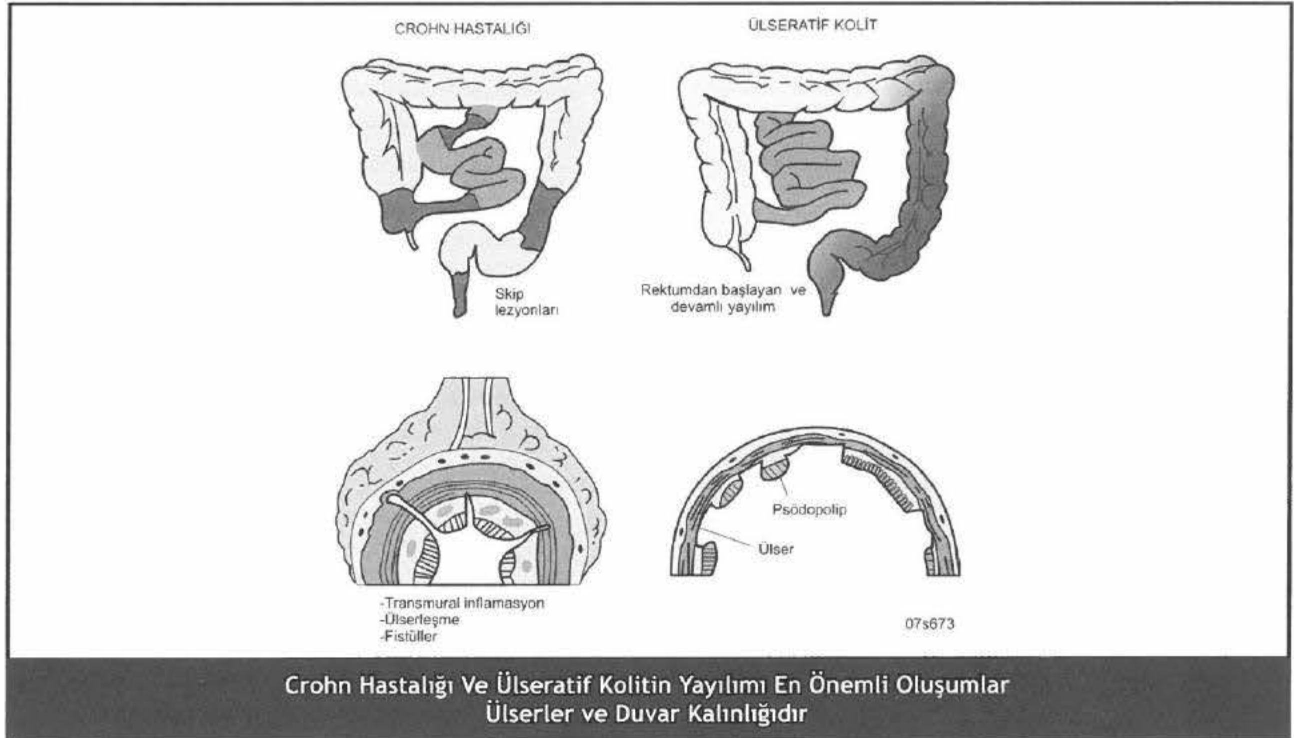
1. sorunun açıklamasına bakınız.

6. **Aşağıdakilerden hangisi, ülseratif kolitin morfolojik özelliklerinden biri değildir?** (Nisan 2013)

A) Psödopolipler **B)** Bazal plazmositozis
C) Epiteloid granülomlar **D)** Kript apseleri
E) Müsin kaybı

Doğru cevap: C

1. sorunun açıklamasına bakınız



Crohn Hastalığı Ve Ülseratif Kolitin Yayılımı En Önemli Oluşumlar Ülserler ve Duvar Kalınlığıdır

7. Ülseratif kolitte inflamasyon nerede görülür? (Eylül 89)

A) Mukozal-submukozal inflamasyon
B) Kalın bağırsakta granülomatöz inflamasyon
C) Tüm bağırsakta granülomatöz inflamasyon
D) Tüm bağırsakta histiyositik inflamasyon
E) Tüm bağırsakta ülsere lezyon

Doğru cevap: A

1. sorunun açıklamasına bakınız

8. Distal kolondan başlayan, proksimale ilerleyen, mukozada sınırlı, aktif kolit ve ülserasyon, psödopolip gelişimi, ileri olgularda toksik megakolon gelişebilen hastalık aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2000)

A) Ülseratif kolit **B)** Crohn
C) Amebiazis **D)** Tifo
E) Giardiazis

Doğru cevap: A

1. sorunun açıklamasına bakınız

Entomoeba histolytica, amipli dizanteri etkenidir Protozoa submukozaya kadar ilerleyip yanlara doğru yayılır. Dolayısıyla **ağzı dar, tabanı geniş ülserler** yapar.

Tifo, salmonella ile oluşan ve mukozaya sınırlı bir hastalıktır. Bağırsak lümenine parallel oval ülserler yapar.

Giardiazis, Giardia lamblia ile meydana gelir. Hastalık subklinik veya akut ya da kronik diyare, steatore ve nadiren de konstipasyonla seyredebilir. Özellikle çeşme suyu ile bulaşır. En sık duodenumda saptanırlar, bağırsak duvarına yapışırlar fakat asla invaze edemezler.

9. Primer sklerozan kolanjiti olan 30 yaşında kadın hastanın öyküsünden atak ve remisyonlar ile devam eden, özellikle atak dönemlerinde, dışkılama isteğine eşlik eden kramp şeklinde alt abdomende ağrısı ve kanlı, mukuslu diyaresi olduğu öğreniliyor. Yapılan kolonoskopide rektumdan başlayıp proksimale doğru kesintisiz devam eden mukozada ülserasyonlar ve arada sağlam normal mukoza görümünü saptanıyor. Kolon biyopsisinin mikroskopik incelemesindeyse, kriptlerde nötrofil kümelenmesi ve lamina propria'da yabancı cisim reaksiyonu görülüyor.

Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Mayıs 2011)

A) Ülseratif kolit **B)** Crohn hastalığı
C) Psödomembranöz kolit **D)** Amebik kolit
E) Familyal adenomatöz polipozis

Doğru cevap: A

1. sorunun açıklamasına bakınız

Pseudomembranöz kolit C.difficile ile meydana gelir.Genellikle öncesinde bir antibiyotik kullanımı vardır. Sulu diyare ve ateş eşlik eder.

Amebik kolit kanlı diyare ve karın ağrısı eşlik eder. Dar boyunlu, geniş tabanlı şişe benzeri ülserler tipiktir.

Ailevi adenomatöz polipozis APC gen mutasyonu ile ortaya çıkan yüzün üzerinde adenomların yeraldığı ve %100 kolon kanserinin geliştiği bir hastalıktır.

10. Ülseratif kolit için aşağıdakilerden hangisi karakteristik bir bulgu <u>değildir</u>? (Nisan 88)

A) Toksik megakolon **B)** Kript abseleri
C) Fistül ve granülomlar **D)** Psödopolipler
E) Karsinom gelişimi

Doğru cevap: C

1. sorunun açıklamasına bakınız

11. Aşağıdakilerden hangisi ülseratif kolitin tipik özelliklerinden biridir? (Nisan 2002)

A) İltihabın bağırsak duvarının tüm tabakalarını tutması
B) Granülomatöz iltihap oluşması
C) Gastrointestinal kanalın her bölgesinde hastalığın görülebilmesi
D) Bağırsak lümeninin daralması
E) Yalancı poliplerin oluşması

Doğru cevap: E

1. sorunun açıklamasına bakınız

12. Hastaların %80'inde rektum ve sigmoid bölgenin tutulduğu, akut ve kronik iltihabi değişikliklerle karekterize, uzun dönemde kolon karsinomu riski taşıyan hastalık aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2004)

A) Ülseratif kolit
B) Crohn hastalığı
C) Anjiyodisplazi
D) Psödomembranöz kolit
E) Divertiküler hastalık

Doğru cevap: A

1. sorunun açıklamasına bakınız

Anjiyodisplazi, sıklıkla yaşlılarda görülen çekumda submukozal kan damarlarındaki anormal genişlemedir.

Pseudomemnranöz kolit C.difficile ile meydana gelir.Genellikle öncesinde bir antibiyotik kullanımı vardır. Sulu diyare ve ateş eşlik eder.

Divertikül, en sık sigmoid kolonda görülür. Kas tabakası olmayabilir. Sirküler kas tabakası genellikle etkilenmiş bağırsak kısmında hipertrofiktir. Kanama, perikolik apse, fistül veya perforasyon oluşabilir.

13. Aşağıdakilerden hangisi ülseratif kolitte gözlenen bulgulardan biri değildir? (Eylül 2006)

A) Serozal yüzeyin inflamasyonu
B) Kolonun kesintisiz tutulumu
C) Kript lümenlerinde apseler
D) Ülser komşuluğunda rejenere mukoza
E) Toksik megakolon

Doğru cevap: A

Ülseratif kolit tam kat tutulumu yapmayan bir hastalıktır. Genellikle mukoza ve submukozaya sınırlıdır. Crohn hastalığının serozal tutulum yapma olasılığı yüksektir

1. sorunun açıklamasına bakınız

14. Aşağıdaki hastalıkların hangisinde kolon kanseri gelişme riski en fazladır? (Nisan 93)

A) Psödomembranöz kolit
B) Ülseratif kolit
C) Peutz - Jeghers sendromu
D) Juvenil polip
E) Divertikülozis

Doğru cevap: B

1. sorunun açıklamasına bakınız

Ülseratif kolitte displazi derecesine bağlı olarak 10 yılı geçen vakalarda risk çok artar.

Pseudomemnranöz kolit C.difficile ile meydana gelir.Genellikle öncesinde bir antibiyotik kullanımı vardır. Sulu diyare ve ateş eşlik eder. Premalign değildir.

Peutz-Jeghers ve **juvenil polip** hamartomatöz non-neoplastik poliplerdir. Tümör gelişmez.

Divertikül, en sık sigmoid kolonda görülür. Kas tabakası olmayabilir. Sirküler kas tabakası genellikle etkilenmiş bağırsak kısmında hipertrofiktir. Kanama, perikolik apse, fistül veya perforasyon oluşabilir.

Diğer Önemli Kolitler

Diversiyon Koliti

Herhangi bir nedenle ülseratif kolit, Hirschsprung hastalığı vs. sonucunda geçici kolostomi yapılınca distaldeki kör poşta kolit gelişmesidir. Nedeni bilinmez. Kesin tedavisi reanastamozdur.

Mikroskobik Kolit

Kollajenöz ve lenfositik kolit olarak 2'ye ayrılır. İkiside idiopatiktir. İkisi de kronik, kansız, sulu diyare ile gelir. Radyoloji ve endoskopi normaldir. **Kollajenöz kolit** orta yaş kadınlarda görülür ve histolojide subepitelyal kollajen ile karakterizedir. **Lenfositik kolitte** de subepitelyal lenfosit infiltrasyonu vardır. **Çölyak hastalığı** ve diğer otoimmün hastalıklarla beraberdir.

Graft Versus Host Hastalığı

Kolon ve ince bağırsağın vericinin lenfosit infiltrasyonuna uğramasıdır. Sulu diyare vardır.

Sigmoid Divertikülit

Edinsel divertiküller kolonda **en sık sigmoid** bölgede yer alır. **Sıklıkla asemptomatiktir. Divertikülit genellikle kendiliğinden iyileşir**, çok az bir kısmı cerrahiye gerek duyar. Divertikül etiyolojisinde düşük lifli gıda ve kolonik spazm yer almaktadır.

Bağırsak Hastalıkları-İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Sadece Crohn hastalığına neden olabilen genetik bozukluk...** NOD2
2. **Hem ülseratif kolit hem de crohn hastalığına karşı koruyucu olan...** IL-23 reseptör polimorfizmi
3. **Sigara ülseratif kolit riskini azaltırken, Crohn riskini arttırır.**
4. **Sol kolonda paneth hücre metaplazisinin görüldüğü hastalık...** Crohn
5. **İnfamatuar bağırsak hastalıklarında kolon kanser riskini arttıran faktörler nelerdir...** Hastalık başlangıcından 8-10 yıl geçmişse, pankolit varsa, sık ve şiddetli ataklar oluyorsa, sklerozan kolanjit varsa risk artar.

BAĞIRSAK HASTALIKLARI- İNCE VE KALIN BAĞIRSAK TÜMÖRLERİ

1. Aşağıdaki poliplerden hangisinin malignite riski en azdır? (Eylül 2000)

A) Tubuler adenom B) Villöz adenom
C) Adenomatöz polip D) Hiperplastik polip
E) Tubulovillöz adenom

Doğru cevap: D

Kolon polipleri tüm özellikleri ile TUS'un vazgeçilmez konu başlıklarından biridir. Ezbere bilinmesi gerekir.

Kolon polipleri:

Neoplastik ve **Non-neoplastik** olmak üzere iki grupta incelenir.

Non-Neoplastik Polipler:

Hiperplastik Polip:

- **En sık** görülen poliptir.
- **6-7. dekadda** olur. Sıklıkla çok sayıdadırlar. Kolonda herhangi bir yerde bulunabilirlerse de sıklıkla kronik iltihap zemininde ve **rektosigmoid bölgede** yerleşirler.
- Goblet ve absorbtif hücrelerden oluşurlar.
- **Malign potansiyel yoktur.** Ancak histolojik olarak aynı olan sesil serrata adenomlardan ayrılmalıdırlar.

Hamartomatöz Polipler:

- **Juvenil Polip:**
  - Genellikle **5 yaşından önce** ortaya çıkar. En sık **rektumda** görülür. Rektal kanamaya neden olabilir veya rektal prolapsusla birlikte olabilir.
  - Erişkinde görülenler **inflamatuvar poliple** ayrılamazlar. Sporadik juvenil polipler ise **retansiyon polibi** olarak bilinir.
  - **Juvenil polipozis** sendromunda ise 3 -100 arasında juvenil polip, bazen mide ve ince bağırsakta polip ve pulmoner A-V malformasyon vardır. Kanamadan dolayı kolektomi yapılabilir. Ayrıca **OD** geçer. **SMAD4 mutasyonu vardır.** Bu sendromun **çok az bir kısmında displazi** gelişir ve kolon adenokanseri ortaya çıkar.
- **Peutz-Jeghers Sendromu:**
  - **OD geçer.** Gastrointestinal **hamartomatöz polipler** (En sık ince bağırsak) ve **mukokutanöz hiperpigmentasyon** vardır.
  - Hiperpigmentasyon koyu maviden kahverengiye kadar değişir. Göz, ağız, anal bölge, el, genitallere yerleşir. Çillerle karışır. Farkı çiller yanak mukozasına yerleşmezler. İntussussepsiyon neden olabilirler ve bu ölümcül olabilir.
  - Kolon, **pankreas, meme**, akciğer, over, uterus, testis, seks-kord tümörleri eşlik edebilir. **STK11 mutasyonu vardır.**
  - **GİS adenokanserler bu hamartomatöz poliplerden bağımsız gelişir.** L.propriyada düz kas içerdiği için histolojide juvenil polipozisten ayrılır.
- **Cowden Sendromu:**
  - **OD geçer.**
  - **PTEN geni mutasyonu izlenir.** Makrosefali, intestinal hamartomatöz polipler, trikilemmoma, papüller, akral keratoz, subkutanöz lipomlar, leiyomiyom, hemanjiyomlar görülür.
  - **GİS malignite riski artmaz.**
  - **Meme kanseri, tiroid foliküler kanseri, endometriyal kanser artar.** Glans peniste pigmente makül olabilir.
- **Cronkhite-Canada sendromu:**
  - **Non-herediter olması** ve **50 yaştan sonra** ortaya çıkmasıyla diğer hamartomatöz poliplerden ayrılır.
  - Diyare, kilo kaybı, abdominal ağrı ve halsizlikle gelir. Karakteristik olarak jüvenil poliplerden ayrılamayan, mide, ince bağırsak ve kolorektumda hamartamatöz polipler mevcuttur.
  - GIS kanser riski artmaz.
- **Tuberoskleroz:**
  - **OD geçer.**
  - **Hamartomatöz polipler,** mental retardasyon, epilepsi, **anjiyomiyolipom, rabdomiyom, adenoma sebaseum** izlenir.
- **Bannayan-Ruvalcaba-Riley Sendromu:**
  - Cowden sendromunun aynısıdır. Ancak **mental retardasyon** ve **büyüme geriliğinin** olmasıyla ayrılır.

Neoplastik polipler (Adenomatöz polipler):

- E/K oranı 1 olup; yaş ile sıklıkları artar. **50 yaş civarında sıktır.**
- Kolon kanseri için **en sık** predispozan lezyondur. Adenomlarda ailevi predispozisyon söz konusudur ve bu olgularda **karsinom gelişme riski anlamlı ölçüde yüksektir.**
- Tüm adenomlarda epitelyal proliferasyon ve **displazi** bulunur. İn situ ve invaziv karsinoma ilerleyebilir.
- Nükleer stratifikasyon ve nükleer hiperkromazi yanında müsin üretiminde kayıp bulunması tipiktir.
- **Hepsi displazi içerirler (sesil serrata adenom hariç).**
- **Sesil serrata adenom:**
  - Sağ kolonda görülen, premalign olan ve histolojide hiperplastik polipten ayrılamayan bir adenomdur.
  - **Displazi içermezler.**
  - En sık sağ kolonda görülürler.
  - Kript bazalinde dilatasyon ve lateral büyüme paterni tipiktir.

- **Malignite riski 3 önemli faktörle korelasyon gösterir:**
  - **Histolojik yapı**
  - **Polip çapı (En önemli kriter)**
  - **Displazinin varlığı**
- Histolojik yapısına göre sınıflayacak olursak adenomatöz polipler 3'e ayrılır:
  - **Tübüler adenomlar: En sık** görülen ama malign transformasyon riski **en düşük** olan adenomatöz poliptir. Küçük ve saplı olurlar. En sık **rektosigmoid alanda** izlenirler. Sıklıkla tek olur.
  - **Villöz adenomlar: En yüksek malignite gelişme riskine** sahiptir (4 cm'den büyük poliplerde %40). **Büyük ve sapsız** olurlar. **En az** görülen adenomatöz poliptir. **Displazisi daha ağır ve belirgindir.**
  - **Tübülovillöz adenomlar:** Tübüler-villöz adenom arası özellikler taşır.

2. **Kolon poliplerinden hangisinin malignleşme olasılığı en düşüktür?** (Nisan 96)

A) Hiperplastik polip B) Tubuler adenom
C) Tubulovillöz adenom D) Villöz adenom
E) Juvenil polipozis

Doğru cevap: A

1. sorunun açıklamasına bakınız

3. **Aşağıdaki hastalıkların hangisi kolon karsinomu gelişmesinde predispozan değildir?** (Nisan 94)

A) Villöz adenom B) Hiperplastik polip
C) Familyal polipozis D) Adenomatöz polip
E) Tübüler adenom

Doğru cevap: B

1. sorunun açıklamasına bakınız.

4. **Aşağıdaki kolon polibi tiplerinden hangisi sıklıkla Peutz-Jeghers sendromunda görülür?** (Eylül 2007)

A) Hiperplastik polip B) Adenomatöz polip
C) Hamartomatöz polip D) İnflamatuvar polip
E) Juvenil polip

Doğru cevap: C

1. sorunun açıklamasına bakınız

Peutz-Jeghers sendromuna hamartamatöz polipler eşlik eder.

İnflamatuvar polip:

- Soliter rektal ülser sendromunun bir komponentidir.
- Bu sendrom rektal kanama, mukus akıntısı ve anterior rektal bölgenin inflamasyonundan oluşur.
- Bunun mekanizması ise yetersiz anal gevşemedir.

5. **Aşağıdaki polipozis sendromlarından hangisi, PTEN genindeki mutasyon ile ilişkilidir?** (Nisan 2013)

A) Gardner sendromu
B) Juvenil polipozis
C) Peutz-Jeghers sendromu
D) Ailevi adenomatöz polipozis
E) Cowden sendromu

Doğru cevap: E

1. sorunun açıklamasına bakınız.

PTEN gen mutasyonunda **endometriyum kanseri** ve **Cowden sendromu** ortaya çıkar. Cowden sendromunda intestinal **hamartamatöz polipler** izlenir.

Gardner sendromu: Dermoid kist, ampulla vateri tümörleri, osteom, kolon adenomlarının birarada olduğu bir sendromdur. **APC mutasyonu** vardır.

Juvenil polipozis: SMAD4 gen mutasyonu vardır. Barsakta multiple hamartomatöz polipler vardır.

Peutz-Jeghers sendromu: OD geçer. Gastrointestinal hamartomatöz polipler (en sık ince bağırsak) ve mukokutanöz hiperpigmentasyon görülür. **LKB/STK gen mutasyonu** vardır.

Ailevi polipozis koli: APC gen mutasyonu vardır. Barsakta 100'den fazla adenomatöz polip eşlik eder. Hepsinde kolon kanseri gelişir.

6. **Aşağıdaki kalın bağırsak poliplerinden hangisi neoplastik özelliktedir?** (Eylül 2001)

A) Hiperplastik polip B) Retansiyon polibi
C) Juvenil polip D) Adenomatöz polip
E) Peutz-Jeghers polibi

Doğru cevap: D

1. sorunun açıklamasına bakınız

Adenomatöz polipler neoplastik poliplerdir.

7. Aşağıda kolon polibini örnekleyen endoskopik biyopsinin bir mikroskopik kesiti izlenmektedir.



Hücrelerinde sayı ve boyut bakımından artış, hafif derecede nükleer stratifikasyon ve nükleer hiperkromazi yanında müsin üretiminde kayıp izlenen bu polip için en olası histopatolojik tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Şubat 2018 Orijinal)

A) Hiperplastik polip B) Adenomatöz polip
C) Hamartomatöz polip D) Transizyonel polip
E) Juvenil polip

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıda verilen polip-histopatolojik eşleştirme doğru değildir? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) Hiperplastik polip-matür goblet ve absorbtif hücreler içeren, tırtıklı yüzeye sahip polip
B) Peutz-Jegher sendromundaki polip- hiperkromazi yanında bağ doku ve düz kas içeren polip
C) Juvenil polip- müsin ve inflamatuvar hücresel debris ile dolu kist içeren polip
D) Adenomatöz polip- epitelyal displazi içeren polip
E) Fundik gland polibi- esas ve paryetal hücreler içeren polip

Doğru cevap: B

Soru preparat sorusu olmasına rağmen histopatolojik özelliklerden yapılabiliyor. Hiperkromazi, displazinin bir bulgusudur. Displazi, neoplastik poliplerde görülür. Şıklarda sadece 1 tane neoplastik polip var.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Hiperplastik polip: En sık görülen poliptir. En sık rektosigmoid kolonda görülürler. Malignleşmeleri beklenmez. Matür goblet ve absorbtif hücreler içeren, tırtıklı yüzeye sahip poliplerdir.

Adenomatöz polip: Malignleşebilen poliplerdir. Epitelyal displazinin özellikleri olan hiperkromazi, stratifikasyon ve elongasyon görülür.

Fundik gland polibi: Proton pompa inhibitörü kullananlarda ve APC muyasyonu olanlarda görülür. Esas ve paryetal hücreler içermesi tipiktir.

Juvenil polip: Hamartomatöz poliptir. Tek olanları malignleşmezken polipozis sendromuna eşlik edenler nadiren malignleşirler. Müsin ve inflamatuvar hücresel debris ile dolu kist içeren poliptir.

Peutz-Jegher sendromundaki polip: Hamartomatöz poliptir. Bağ doku ve düz kas içerir. Hiperkromazi içermez.

Hamartomatöz polip: Malignleşmesi beklenmez. Juvenil polip, Peutz-Jegher sendromu, Cowden sendromu, Cronchite canada ve tuberoskleroz hamartomatöz polip içerirler.

Transizyonel polip: Çok nadir görülen, tranzisyonel epitel metaplazisi ile karakterize poliptir. ekleyelim.

8. **En çok malignleşme potansiyeli olan hastalık aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 89)

A) Villöz adenom
B) Juvenil polipozis
C) Peutz-Jeghers
D) Tubüler adenom
E) Familyal adenomatöz polipozis

Doğru cevap: E

Her ne kadar villöz adenomlar en yüksek malign potansiyele sahip adenomatöz polip tipi olsa da şıkları sonuna kadar okumak zorundayız. Çünkü E şıkkında öyle bir sendrom var ki, villöz adenomun riski FAP'ın yanında çok düşük kalır.

Adenomatöz polip içeren polipozis sendromları:

- **Familyal Adenomatöz Polipozis sendromu (FAP)**
    - **OD geçer.** Kolonda çok sayıda (en az 100) polip bulunur.
    - Çoğunluğu **tübüler adenomdur.** Genellikle **adölesan ve erken erişkin çağda** ortaya çıkarlar.
    - Olguların hepsinde sıklıkla **30 yaş altında iken karsinom** gelişimi izlenir, bu nedenle saptandığında **profilaktik kolektomi zorunludur.**
    - Kolektomi, kolorektal kanser gelişimini önlese de diğer yerlerdeki malignite riski azalmaz (ampulla vateri, mide).
    - **APC** gen mutasyonu söz konusudur.
    - Midede **fundik gland polibi** izlenir; daha az oranda duodenal adenomlar, mide, pankreas, biliyer ve distal ince bağırsak neoplazileri saptanır.
- **Gardner sendromu**
    - FAP'ın bir varyantıdır.
    - Multipl kolon poliplerine, multipl osteomlar (mandibula, kafatası ve uzun kemiklerde), epidermal kisler, fibromatozis (desmoid tümör) diş anormallikleri eşlik eder.
    - Tiroid ve duodenum kanseri gelişimi riski artar.
- **Turcot sendromu**
    - Çok nadir görülür. Kolon adenomlarına **santral sinir sistemi tümörleri** eşlik eder.
    - Eğer **APC** mutasyonu varsa medulloblastom (daha sık), DNA tamir genleri bozuksa glioblastom (daha az) ortaya çıkar.
    - **20'li yaşlarda polipler** çıkar ve 10-15 yıl içinde malignleşirler.

Villöz adenomda % 40 malignite riski vardır. Hemen A şıkkını işaretlemek içinizden geçse de içinize inanmayın. Çünkü E şıkkındaki **FAP % 100 kanser riski taşır.**

9. Ailesel adenomatöz polipozis nedeniyle 17 yıl önce profilaktik total kolektomi yapılmış olan hastada gastrointestinal kanser gelişiyor.

Bu hastada aşağıdaki bölgelerden hangisinde kanser gelişme riski en yüksektir? (Nisan 2012)

A) Özofagus
B) Proksimal ileum
C) Jejunum
D) Ampulla
E) Terminal ileum

Doğru cevap: D

8. sorunun açıklamasına bakınız

10. **Gardner sendromunda bulunmayan komponent aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 87)

A) Osteom
B) Desmoid tümörler
C) Pigmentasyon
D) Bağırsak polipleri
E) Diş anomalileri

Doğru cevap: C

8. sorunun açıklamasına bakınız

Pigmentasyon, Gardner sendromunda değil, **Peutz-Jeghers**'te sıktır.

11. Polipozis kolisi ve santral sinir sistemi tümörü olan kişide aşağıdaki sendromlardan hangisi düşünülmelidir? (Eylül 93)

A) Juvenil polipozis **B)** Gardner sendromu
C) Turcot sendromu **D)** Familyal polipozis koli
E) Peutz Jeghers sendromu

Doğru cevap: C

8. sorunun açıklamasına bakınız

Turcot sendromu, adenomatöz polipozis coli, santral sinir sistemi tümörlerini içerir.

12. Aşağıdaki sendromlardan hangisinde, DNA onarım gen hasarı vardır ve poliple ilişkisiz herediter kolon kanserleri görülür? (Nisan 2012)

A) Lynch sendromu
B) Peutz-Jeghers sendromu
C) Cowden sendromu
D) Multipl endokrin neoplazi tip 1
E) Li-Fraumeni sendromu

Doğru cevap: A

Eski bir sorunun değişik versiyonu. Şıklarda DNA onarımının bozuk olduğu tek sendrom var zaten©

Herediter Nonpolipozis Kolon Karsinomu (HN-PCC) Sendromu:

- **OD geçer.**
- **Lynch sendromu** denir.
- **Kolorektum, endometriyum, mide, over,** üreter, beyin, ince barsak, hepatobilier sistem, pankreas ve deri kanserleri eşlik eder.
- **Kolon kanserinin en sık sendromik formudur.**
- Bu sendromdaki kolon kanseri sporadik kolon kanserlerine göre **daha erken yaşlarda** ortaya çıkar ve **sağ kolon** yerleşimlidir.
- DNA tamir genleri olan **MSH2 ve MLH1** genleri bozuktur.
- Sesil serrata adenom ve müsinöz adenokanser görülür.

Peutz-Jeghers sendromunda multiple hamartomatöz polipler vardır. Bu sendromda poliplerden değil polip dışı yelerden kolon kanseri gelişir. **LKB-STK geni bozuktur.**

Cowden sendromunda **PTEN** geni bozuktur. Hamartomatöz polipler vardır. Kolon kanseri gelişmez ancak meme ve tiroid kanserleri gelişebilir.

MEN-1 sendromu OD geçer. Menin geni bozuktur. Pankreas, hipofiz ve paratiroid bezinde adenomlar vardır.

Li-freumeni sendromunda P53 geni bozuktur. Meme, akciğer, over gibi birçok kanser gelişebilir.

DNA onarımının bozuk olduğu diğer hastalıklar;

- **Kseroderma Pigmentozum:** Deri kanserleri gelişir. OR geçer.
- **Bloom sendromu:** OR geçer. Lösemi-lenfoma gelişir
- **Ataksi Telenjiektazi:** OR geçer. Lösemi-lenfoma gelişir.
- **Fankoni anemisi:** OR geçer. Lösemi-lenfoma gelişir.

- **Hangisi OD geçişli nonpolipozis kolorektal kanser sendromudur...** Lynch sendromu

Muir-Torre sendromu:

- **OD geçer.**
- Lynch sendromunun subtipi olduğu düşünülmektedir.
- İntestinal polipler, **genitoüriner ve sebase deri tümörleri** görülür.
- DNA tamiri bozuktur **(MSH2, MLH1)**

13. Lynch sendromu olduğu düşünülen bir hastada, aşağıdaki mutasyonlardan hangisinin görülmesi diğerlerinden daha olasıdır? (Şubat 2018 Orijinal)

A) MSH2 **B)** PTEN
C) KRAS **D)** APC
E) SMAD4

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Kırk dört yaşında sağ kolon yerleşimli müsinöz tipte kolon karsinomu tanısıyla takip edilen kadın hastada endometriyal kanser ve mide kanseri de gelişiyor.

Bu hastada altta yatan hastalık ile ilgili olarak aşağıda verilen ifadelerden hangisi yanlıştır? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) APC gen mutasyonu vardır
B) MLH1, MSH2 gibi DNA tamirinden sorumlu bazı genlerde mutasyon vardır
C) Kolon kanserinin en sık sendromik formudur
D) Otozomal dominant geçişlidir
E) Sporadik kolon kanserlerine göre daha erken yaşlarda ortaya çıkar.

Doğru cevap: A

Herediter non-polipozis kolorektal kanser sendromu olarak da bilinen Lynch sendromunun klinik ve patolojik özelliklerini irdeleyen bir soru.

12. sorunun açıklamasına bakınız.

APC mutasyonu ailevi polipozis kolide görülür.

PTEN mutasyonu Cowden sendromunda görülür.

KRAS mutayonu sıklıkla sporadik kolon kanserinde görülür.

SMAD4 mutasyonu juvenil polipoziste görülür.

14. Aşağıdakilerden hangisi kolorektal adenokarsinom tanısı alan hastalarda tedavi planlaması için kullanılan moleküler patolojik incelemelerden biri değildir? (Nisan 2017 Orijinal)

A) MLH1 metilasyonu
B) BRAF mutasyonu
C) KIT mutasyonu
D) Mikrosatellit instabilite testi
E) KRAS mutasyonu

Doğru cevap: C

Soru kolorektal adenokarsinom tanı, tedavi ve prognozunu belirlemede kullanılabilecek moleküler patolojik incelemeleri bilip bilmediğimizi ölçen direkt bilgi sorusu. Artık moleküler patoloji oldukça popüler.

c-KIT mutasyonu kolon adenokarsinomlarında değil, gastrointestinal stromal tümörlerde görülür.

Kolorektal adenokarsinomlarda var olabilen moleküler patolojiler:

- **DNA tamir genlerinden biri olan** MLH1 metilasyonu ve mikrosatellit instabilite
- Protoonkogenlerden biri olan BRAF mutasyonu ve genelde birlikte KRAS mutasyonudur.
- **Kolorektal adenokarsinomlarda ilk mutasyona uğrayan gen genelde APC'dir.**
- **APC mutasyonu beta-catenin'in nükleusa ulaşması sonrası proliferasyonu tetikler.**
- **Üzerine** KRAS mutasyonu eklenmesi, devamında tümör süpresör genlerdeki homozigot kayıp(SMAD2 ve 4 gibi) COX-2'nin overekspresyonu, telomeraz çoklu genlerde büyük kromozomal alternasyonlar ile kanser gelişimi şeklinde özetlenebilir.

Bağırsak Hastalıkları-İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Kolon kanseri mekanizmasında hangi genler rol oynar...** Kolorektal adenokarsinom'larda var olabilen moleküler patolojiler:
   - MLH-1 metilasyonu
   - Mikrosatellit instabilite bozukluğu
   - BRAF mutasyonu
   - KRAS mutasyonu
   - APC mutasyonu
   - SMAD mutasyonu
   - COX-2 overekspresyonu
   - Telomeraz mutasyonu
   - Beta katenin mutasyonu

15. Kolon kanserinin <u>en sık</u> yerleşim yeri aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 95)

A) Çıkan kolon **B)** Transvers kolon
C) Rektosigmoid bölge **D)** İnen kolon
E) Apendiks ve çekum

Doğru cevap: C

Kolon kanserlerinin etyolojik, morfolojik ve klinik özelliklerini bilmekzorundayız. Çok sık sorulan bir soru.

Kolorektal karsinomlar:

- **Kolon adenokanseri gastrointestinal sistemin en sık görülen malignitesidir.**
- **%98'i adenokarsinomlardır (anal bölge tümörleri skuamöz hücreli karsinomdur).**
- **Büyük çoğunluğu adenomlardan kaynaklanır. En sık görülme yaşı 60-70 civarıdır.**
- **Risk faktörleri:**
  - **Düşük bitkisel lif** içeren beslenme
  - **Yüksek oranda rafine karbonhidrat** içeren besinler
  - **Yüksek yağ içeriği** (özellikle hayvansal yağ)
  - Koruyucu besinlerin alınımında azalma (vitamin A; C ve E gibi)
  - **APC** gen mutasyonu, **p53 gen mutasyonu, K-RAS mutasyonu**, 18q21 delesyonu
  - Adenomatöz polipler
  - **DNA tamir genleri bozulunca** (MSH2, MLH1 vs) MSI yolağı bozulur ve sesil serrata adenom oluşur. Bu da kolon kanserine döner.
- Kolon karsinomları en sık kolonun **sol tarafına (rektosigmoid)** yerleşir.
- Proksimal kolon tümörleri polipoid ve ülsere kitleler oluşturmaya meyillidirler ve **demir eksikliği anemisi** ile gelirler. Fakat çekum ve çıkan kolon geniş olduğundan ve dışkı henüz sıvı karakterde olduğundan obstrüksiyon oluşturmazlar. Buna karşın distal kolon karsinomları, **anüler ve daraltıcı olmaya meyillidirler** ve dışkılama alışkanlığında değişiklik (obstrüksiyon) ile gelirler.
- En sık metastaz yeri bölgesel lenf nodları, hematojen olarak **karaciğerdir.**
- **En önemli prognoz kriteri tümörün evresidir (stage).**

16. Kolorektal karsinomlarda <u>en önemli</u> prognostik belirleyici aşağıdakilerden hangisidir? (Aralık 2010)

A) Tümörün histolojik tipi **B)** Tümörün yerleşim yeri
C) Ki-67 indeksi **D)** Tümörün evresi
E) Hastanın yaşı

Doğru cevap: D

Sorunun amacı kolon tümörlerinde en önemli prognostik verinin bilinip bilinmediğinin sorgulanmasıdır.

Karsinomlarda en önemli prognostik kriter **stage (evre / TNM) dir.** Bu soru kolon karsinomunda en önemli prognostik veriyi sorarak bu temel bilgiyi sorgulamaktadır.

Tümörün histolojik tipi, karsinomlarda prognozun belirlenmesinde daima minör bir prognostik kriterdir.

Tümörün müsin sekrete etmesi de yayılımı kolaylaştırdığından kötü prognozdur.

Kolon tümörlerinde **yerleşim yeri,** klinik bulguları anlamlı oranda değiştirebilir ancak prognoz açısından anlamlı bir fark yaratmaz.

Ki-67 indeksi, tümörün proliferasyon oranını verir, mitoz sayısı ve grade ile orantılıdır. Karsinomlarda **evre,** tümörün grade'ine göre çok daha önemli bir prognostik veridir.

Hastanın yaşı, tümörün tedavisinde kullanılacak yöntemler ve doz belirlenmesinde anlam taşıyabilir ancak prognoz açısından major bir faktör değildir

17. Adenomlar ince bağırsakta en sık aşağıdaki lokalizasyonların hangisinde görülür? (Eylül 2007)

A) Bulbus B) Duodenum 3. bölüm
C) Jejunum D) Vater ampullası
E) Terminal ileum

Doğru cevap: D

İnce bağırsak hastalıkları hiçbir zaman kalın bağırsak kadar sorulmaz. Bu nedenle az sayıda bilginin spot özelliklerinin bilinmesi gerekir.

İnce barsağın adenomatöz polip ve adenokarsinomları **en sık duodenumda (ampulla vateride)** saptanır.

İnce bağırsak neoplazmları, gastrointestinal kanal primer tümörlerinin % 3-6'sını içerir. **İnce bağırsakta benign tümörler malignlerden hafifçe daha sıktır**

İnce barsağın en sık benign tümörleri; adenomlar ve gastrointestinal stromal tümörlerdir. **Malign tümörleri** olarak, adenokarsinomları ve karsinoid tümörleri eşit oranda izlenir. Bunları, lenfoma ve sarkomları izler.

Tıkanma sarılığı (klasik klinik bulgu açılıp kapanan sarılık) dışında kilo kaybı, kramp tarzı ağrı ve bulantı-kusma sıktır. Ampulla vateri'de tümör daha çok küçük çapta iken safra kanal tıkanıklığına neden olduğu için erken bulgu verir ve erken yakalanır, prognozu daha iyidir.

Önemli Bazı Bilgiler

- Midenin en sık görülen tümörü **malign tümörlerdir**, bunun da %95'i **adenokarsinom**'dur. En sık semptomu **bulantı-kusma** ve proksimal **lezyonlarda disfajidir**. Midenin en sık görülen benign tümörü ise **epitelyal poliplerdir**, fakat polipler non-neoplastiktirler, neoplastik olanlardan ise en sık **adenonatöz polip** görülür.
- Özofagusun da en sık görülen tümörü malign tümörlerdir, bunların çoğu **skuamöz hücreli karsinomdur. Barret özofagusuna sekonder ise en sık en sık adenokanser gelişir. En sık semptomu disfaji ve kilo kaybıdır. Özofagusun en sık görülen benign tümörü leiomyomdur.**
- **İnce bağırsağın en sık görülen tümörü adenom, en sık görülen benign tümörü yine adenom, en sık görülen malign tümörü ise 1 .adenokarsinom (%35-50), 2. karsinoid tümör (%20-40) dir.**
- **Gastrointestinal stromal tümörler (GIST), ince bağırsakta gelişen en sık mezenşimal tümördür, GIST vücutta en sık midede bulunur, tirozin kinaz KIT reseptör ekspresyonu ve c-kit protoonkogeninde mutasyonlar vardır.**

18. Karsinoid tümörün en sık yerleşim yeri aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 96)

A) Apendiks B) Rektum
C) Mide D) Jejunum-ileum
E) Pankreas

Doğru cevap: D

Son yılların güncellenmiş bir bilgisi de karsinoid tümörün en sık yerleşim yeridir.

Karsinoid tümörlerin en sık bulunduğu yer **gastrointestinal traktustur**. Bu tümörlerin % 40'ından fazlası **ince bağırsaklara** yerleşmiştir.

Gastrointestinal karsinoid tümörler sıklık sırasına göre sıralandığında:

- **>% 40 jejunum** ve **ileum**
- >% 25 kolorektum
- <% 25 appendiks
- <% 10 proksimal duodenum
- <% 10 mide
- <% 1 özofagus olduğu görülür.

Sıklıkla **6.dekatta** izlenirler. Tüm karsinoid tümörler potansiyel olarak maligndirler, ama sıklıkla çok iyi prognozludurlar.

Karsinoid tümörde en kötü prognoz kriteri yerleşim yeridir. **Jejenum-ileum yerleşimlileri en kötü prognoza sahiptirler.** Karsinoid tümör NF-1, MEN-1 ve zollinger ellison sendromuna eşlik edebilir!

Rektal ve appendiks karsinoidleri hemen hemen hiç metastaz yapmazlar fakat geniş lokal yayılım yapabilirler.

Küçük serozal-mukozal kitle olarak izlenirler. Bağırsakta küçük, polipoid ve plato tarzı tümörler oluştururlar; sıklıkla 3 cm nin altındadırlar. Karakteristik olarak **sarı-kahve** renklidirler. Histolojik olarak hücreler **üniform ve monomorfiktir; pleomorfizm ve mitoz çok azdır.**

Nöroendokrin tümör olduğu için NSE, sinaptofizin ve kromagranin pozitif boyanıslar.

Karsinoid tümör **serotonin** salgılar. Bunun yıkım ürünü **5 HIAA** idrarda tesbit edilebilir.

"Gastrointestinal Karsinoid Tümörlerin Özellikleri" başlıklı tabloya bakınız.

19. Karsinoid tümörün en sık yerleştiği organ aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 97)

A) Jejunum B) Mide
C) Duodenum D) Bronşlar
E) Kolon

Doğru cevap: A

18. sorunun açıklamasına bakınız

20. Malign karsinoid'de yapımı en fazla artan madde aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 95)

A) Noradrenalin B) Dopamin
C) Melanin D) Adrenalin
E) Serotonin

Doğru cevap: E

18. sorunun açıklamasına bakınız

21. Karsinoid sendromda idrarda aşağıdakilerden hangisinin artması tanı koydurur? (Eylül 94)

A) 17 - OH Ketosteroid B) VMA
C) 5-HT3 D) 5-HİAA
E) Homogensitik asit

Doğru cevap: D

Gastrointestinal Karsinoid Tümörlerin Özellikleri						
Feature	**Özofagus**	**Mide**	**Proksimal duodenum**	**Jejunum and ileum**	**Apendiks**	**Kolorektum**
Gİ karsinoidlerin dağılımı	<%1	<%10	<%10	>%40	<%25	>%25
Ortalama yaş	Nadir	55	50	65	Tüm yaşlar	60
Lokasyon	Distal	Korpus ve fundus	Proks.-peri-ampullar	Her yer	Uç	Rektum > Çekum
Davranış		Değişken	Değişken	**Agresif**	Benign	Değişken
Hastalıklarla ilişkileri	Yok	**Atrofik gastrit-MEN-1**	**Zollinger- Ellison Sendromu- NF-1, sporadik**	Yok	Yok	Yok

Karsinoid sendromda serotonin yıkım ürünü olan 5 hidroksi indol asetik asit miktarı (5. HIAA) kan ve idrarda artar. İmmünohistokimyasal olarak sinaptofizin ve NSE pozitiftir.

18. sorunun açıklamasına bakınız

22. Aşağıdaki organların hangisinde gelişen karsinoid tümör, seyrek ve geç metastaz yapar? (Eylül 87)

A) Duodenum **B)** Pankreas
C) İleum **D)** Apendiks
E) Kolon

Doğru cevap: D

İleal, gastrik ve kolonik karsinoidler sık metastaz yaparken, **rektum ve appendikse** ait karsinoid seyrek metastaz yapar.

18. sorunun açıklamasına bakınız.

23. Mukokutaneal çizgi altında, anal kanal kanserinin lenfatik yayılımı nereye olur? (Eylül 93)

A) Parapelvik lenf nodlarına **B)** İnguinal lenf nodlarına
C) Aortik lenf nodlarına **D)** Popliteal lenf nodlarına
E) Çöliak lenf nodlarına

Doğru cevap: B

Anal kanal tümörleri 2-3 yılda bir soruluyor.

Anal kanaltümörlerinde **yassı hücreli karsinom** sıktır. Çoğu nonkeratinize tiptedir. Zengin lenfatik pleksus yoluyla **erkenden inguinal lenf nodlarına** yayılır.

Bağırsak Hastalıkları-İnce ve Kalın Bağırsak Tümörleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Kolostomi distalindeki kör poşta meydana gelen kolite ne denir...** Diversiyon koliti
2. **Hiperplastik polipler en sık nerede görülür...** Sol kolon
3. **Goblet ve absorptif hücrelerden oluşan polip hangisidir...** Hiperplastik polip
4. **SMAD gen mutasyonu ile ilişkili sendrom...** juvenil polipozis sendromu
5. **Sesil serrated adenom özellikleri...** Kript bazalinde dilatasyon, lateral büyüme paterni, tam kat serration, displazi içermemesine rağmen premalign olması, sağ kolonda görülmesi
6. **Serration görülen adenomlar...** Hiperplastik polip ve sesil serrata adenom
7. **Hamartomatöz polip görülen sendromlar...**Juvenil polipozis, Peutz-Jeghers, Cowden, Cronkhite Canada sendromu, Tuberoskleroz, Bannayan Ruvalcaba Riley sendromu
8. **Peutz-Jeghers sendromunda polipler en sık nerede görülür...** İnce bağırsak
9. **Peutz-Jeghers sendromunda bozuk olan gen...** STK11 mutasyonu
10. **Histopatolojik olarak düz kas içerdiği için diğer poliplerden ayrılan polip....**Peutz Jegher polibi
11. **Bağırsak kanser riskinin arttığı hamartomatöz polipozis sendromları...**Juvenil polipozis ve Peutz jegher sendromu
12. **Herediter olmayan polipozis sendromu...**Cronkhite-Canada
13. **PTEN mutasyonunun görüldüğü polipozis sendromları...** Cowden ve Bannayan-Ruvalcaba-Riley sendromu
14. **Mental retardasyonun görüldüğü polipozis sendromu...**Bannayan-Ruvalcaba-Riley Sendrom
15. **Soliter rektal ülser sendromuna eşlik eden polip nedir...** İnfamatuar polip
16. **Neoplastik- non neoplastik polip ayrımı hangisine bakılarak yapılır...**Displazi
17. **Displazi içermeyen neoplastik polip...**Sesil serrated adenom
18. **Sesil serrated adenomlarda bozuk olan gen...** MSH2 ve MLH1-MSI (mikrosatellite instabilite)
19. **Bağırsaktaki polibin malignleşmesinde en önemli faktör...**Çap (arttıkça malignleşir)
20. **Bağırsakta en sık görülen ve en iyi prognozlu olan adenomatöz polip ...**Tübüler adenom
21. **APC mutasyonunun görüldüğü sendromlar...** Ailevi polipozis koli, Gardner sendromu, Turcot sendromu
22. **APC mutasyonu tespit edilen Turcot sendromu olan hastadasıklığı artan beyin tümörü...** medulloblastom
23. **DNA tamir defekti olan Turcot sendromunda sıklığı artan beyin tümörü...**glioblastom
24. **İntestinal polipler, genitoüriner ve sebase deri tümörleri görülen ve DNA tamir bozukluğunun olduğu sendrom...**Muir-Torre sendromu
25. **Kolon kanserinde APC/ beta catenin yolağında yer alan genler...** APC, Beta catenin, RAS, DCC, SMAD, p53

26. **İnce bağırsakta lenfoma en sık nerede görülür...** İleum
27. **İnce barsak kanser riskinin arttığı hastalıklar...** Çölyak hastalığı, Peutz jegher sendromu,ailevi polipozis koli, Crohn hastalığı
28. **Karsinoid tümör en fazla nerede görülür...** Jejunum- ileum
29. **En kötü prognozlu karsinoid tümör yerleşim yeri...** Jejunum-ileum
30. **Karsinoid tümördeki en önemli prognoz kriteri nedir...** Yerleşim yeri (Jejunum-ileum en kötü)

APENDİKS HASTALIKLARI

1. **Akut apandisitin ortaya çıkışında rolü bulunan en önemli faktör aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 88)

A) Stafilokoklar
B) İmmün yetmezlik
C) Beslenme bozukluğu
D) Dehidratasyon
E) Obstrüksiyon

Doğru cevap: E

Apendiks hastalıkları TUS'ta nadiren sorulur. Apandisit ve apendiks tümörlerinin spot bilgilerini bilmek gerekir.

Apandisitli hastaların % 50-80'inde **obstrüksiyon** vardır. Bu **çoğunlukla fekalite** bağlıdır. Kese taşı, tümör, oksiyür, iskemi ve koyu mukus salgısı diğer nedenlerdir.

Apandisitin histolojik kriteri **nötrofillerin musküler tabakaya** ulaşmasıdır.

2. On yaşındaki bir erkek çocukta ateş ve karın ağrısı sonucunda yapılan apendektomide apendiks uç kısmında lümeni tıkayan 1 cm çaplı oluşum izlenmiştir.

Bu çocuk için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2007)

A) Adenokarsinom
B) Malign lenfoma
C) Karsinoid tümör
D) Leyomiyom
E) Villöz adenom

Doğru cevap: C

Bu soruda spot bir bilgiye sahip olup olmadığımız yoklanmaktadır!

Appendiksin en sık görülen tümörü karsinoid tümördür. Dolayısıyla bu hastada apendiksin ucunda izlenen kitle en büyük olasılıkla **karsinoid tümörü** düşündürür.

Adenokarsinom, müsinöz karakterde olup **psödomiksoma peritoneiye** neden olabilir.

Malign lenfoma GIS'te en sık **midede** görülür.

Leiyomiyom, düz kas kaynaklı bir stromal tümördür, GIS'in tüm segmentlerinde görülebilir.

Villöz adenoma, en sık kolonda yerleşir ve **premalig ndir.**

Apendiks Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Akut apandisitin histopatolojik tanı kriteri...** T. Muskulariste nötrofil varlığı

PERİTON HASTALIKLARI

1. **Psödomiksoma peritonei'nin en iyi tanımı aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 93)

A) Peritonun miksomatöz dejenerasyonu
B) Tümör kaynaklı müsinin peritona yayılımı
C) Peritonda yaygın sıvı birikimi
D) Yaygın periton enfeksiyonu
E) Over tümörünün karaciğer metastazı

Doğru cevap: B

Aslında overde daha çok sorulsa da psödomiksoma peritonei apendiks tümörlerinde de görülür.

Psödomiksoma peritonei: Peritona müsin yayılımıdır. Over ve appendiksin müsinöz kistadenokarsinomunda rüptür veya metastaz nedeniyle peritonda müsinöz sıvı görülmesidir.

2. **Pseudomiksoma peritonei aşağıdaki tümörlerden hangisinde görülür?** (Eylül 91)

A) Mide karsinomu
B) Seröz kistadenokarsinom
C) Granülosa hücreli tümör
D) Musinöz kistadenokarsinom
E) Basit over kisti

Doğru cevap: D

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Pseudomiksoma peritonei, müsinöz epitel hücrelerinden oluşan tümörlerde görülebilen bir durumdur. Apendiks ve overin müsinöz adenokarsinomlarında görülebilen bir tablodur.

Periton Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Peritonun en sık tümörü...** metastaz
2. **Peritonun en sık primer tümörü...** mezotelyoma
3. **Müsin salgılayan neoplazilerin peritona yaptığı metastaza ne denir...** Psödomiksoma Peritonei
4. **Overin seröz kistadenokanserinin peritona yaptığı metastaza ne denir...** Karsinomatozis Peritonei
5. **Spontanbakteriyel peritonitin en sık nedeni...** Siroz (Çocukta nefrotik sendrom)
6. **Ormond hastalığı nedir...** İdiopatik retroperitoneal fibrozis. Üreterlere basıp hidronefroza neden olabilir.
7. **Periton-retroperitonda en sık görülen yumuşak doku tümörü...** Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör. t(11;22) içerir. Ewing sarkoma benzer.



KARACİĞER HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

HEPATİK HASAR MEKANİZMALARI

1. **Aşağıdakilerden hangisi karaciğer yağlanmasına yol açmaz?** (Eylül 98)

   A) Kontrolsüz diyabet
   B) Etanol
   C) Gebelik
   D) Tetrasiklin kullanımı
   E) Kloramfenikol kullanımı

Doğru cevap: E

Karaciğer hasar mekanizmaları neden-sonuç ilişkisi nedeniyle sık sık sorulmaktadır.

Karaciğer yağlanması, hepatositlerde lipid birikmesi ile kendini belli eden ve karaciğerin hasara karşı sık gösterdiği tepkidir.

Karaciğer yağlanması nedenleri:

- Wolman hastalığı (Adrenal bezde kalsifikasyon)
- Kistik fibrozis (malnütrisyona bağlı)
- Metabolik hastalıklar (glikojen, tirozin)
- Reye sendromu
- Refsum hastalığı
- Wilson hastalığı
- Hemokromatozis
- Abetalipoproteinemi
- Kolesterol esteraz eksikliği
- Alkolik karaciğer
- Kortikosteroidler
- Tetrasiklinler
- Valproik asit
- CCl4
- Kwashiorkor

İPUCU: Bir başka soru şekli:

Mikroveziküler yağlanma sebepleri:

- o Gebelik yağlı karaciğeri
- o Reye sendromu
- o Tetrasiklin toksisitesi
- o Valproik asit

Makroveziküler yağlanma:

- o Alkolik karaciğer
- o Obez ve diyabetlilerin karaciğeri

2. Elli beş yaşındaki bir erkeğin otopsisinde karaciğer büyük, homojen, soluk sarı renkli ve yumuşak kıvamlı izleniyor.

   Bu karaciğerden alınan örneğin mikroskobik incelemesinde görülmesi beklenen en olası bulgu aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2016 Orijinal)

   A) Hepatosit sitoplazmalarında lipid vakuolleri
   B) İnterstisyumda amiloid birikimi
   C) Kupffer hücrelerinde hemosiderin birikimi
   D) Hepatositlerde lipofuksin birikimi
   E) Hepatositlerde glikojen birikimi

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Yirmi yıldır alkol kullanan kırk beş yaşındaki bir hastanın muayenesinde hepatomegali saptanıyor. Yapılan karaciğer biyopsisinde hepatosit sitoplazmasında aşağıdakilerden hangisinin görülmesi en olasıdır?** (Nisan 2016 BENZERİ)
>
> A) Lipid vakuolleri
> B) Hemosiderin
> C) Lipofuskin
> D) Glikojen
> E) Amiloid
>
> ***Doğru cevap: A***

Karaciğer hasar mekanizmaları sık sık sorulan bir konudur.

55 yaşında bir erkek hastada karaciğer büyük, sarı ve yumuşak ise öncelikle yağlanma düşünülmelidir, ancak bu soruda dikkatli olarak tüm seçeneklerin ekarte edilmesi gerekli.

Amiloid birikiminde organ büyür, ancak sert ve soluk görünümde olması beklenir. Özellikle organın yumuşak olarak belirtilmesi amiloidi ekarte ettirir.

Kupffer hücrelerinde hemosiderin yani demir birikimi organda koyu renk (siyah) değişimi ile karakterize olacaktır.

Hepatositlerde lipofuksin birikimi organda büyümeye ve sarı renk almaya neden olmayacaktır; lipofuksin birikiminde organ boyutu etkinmeyecek yada küçülecektir, ve kahverengi renk alacaktır.

Hepatositlerde glikojen birikimi bu yaş grubunda beklenmez, organı sarı renkte ve yumuşak hale getirmesi beklenmez. **Diyabet ya da glikojen depo hastalıklarında görülür ve glikojen PAS pozitif boyanır.**

Bu soruda ilk aklımıza gelmesi gereken karaciğerde yağlanma tüm seçenekler göz önüne alındığında tartışmasız en iyi seçeneğimizdir.

3. Talasemi nedeniyle tekrarlayan kan transfüzyonu yapılan hastanın karaciğer enzimlerinde yükselme tespit ediliyor. Karaciğer biyopsisinde hepatositlerde altın sarısı-kahverengi pigment görülüyor.

Bu pigment birikimi aşağıdakilerden hangisi olabilir? (Nisan 2014 Orijinal)

A) Lipid
B) Lipofuskin
C) Glikojen
D) Karbon
E) Hemosiderin

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki pigmentlerden hangisi Prusya mavisi ile boyanır? (Nisan 2014 BENZERİ)

A) Karbon
B) Okronozis
C) Glikojen
D) Lipid
E) Hemosiderin

Doğru cevap: E

Karaciğere pigment birikimi ve boyanma özellikleri sıklıkla sorulan sorulandandır.

- Tekrarlayan kan transfüzyonlarında demir (**Hemosiderin**) birikir. Demir Prusya mavisi ile boyanır. Hemosiderin, hepatositlerde altın sarısı-kahverengi pigment görülür.
- **Karbon,** kömür işçilerinde birikir. **Antrakozis** olarak adlandırılır. Egzojen pigmenttir.
- **Okronozis,** alkaptonuride dokularda biriken siyah pigmenttir.
- Glikojen glikojen depo hastalıkları ve diyabette dokularda birikir. PAS (+) boyanır. Böbrekte birikmesi Ebstein-Armanni olarak adlandırılır.
- **Lipid,** lipid depo hastalıkları ve hiperlipidemilerde birikir.Sudan ve oil red ile boyanır.
- **Lipofuskin** birikimi organda büyümeye ve sarı renk almaya neden olmayacaktır; yaşa bağlı olarak lipofuksin birikiminde organ boyutu etkinmeyecek yada küçülecektir, ve kahverengi renk alacaktır.

4. Seksen yaşındaki erkek hastanın karaciğer iğne biyopsisinin histopatolojik incelemesinde; hepatositlerin sitoplazmasında, serbest radikal kökenli lipid-protein kompleksinden oluşan kahverengi pigmente materyal birikimi izleniyor.

Bu hastada, hepatositlerde saptanması <u>en olası</u> materyal aşağıdakilerden hangisidir? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Melanin
B) Hemosiderin
C) Lipofuskin
D) Antrakotik pigment
E) Safra

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Lipofuskinin tanımı aşağıdakilerin hangisinde doğru olarak verilmiştir? (Ağustos 2017 BENZERİ)

A) Serbest radikal hasarını gösteren lipid ve protein kompleksi
B) Demir pigmenti
C) Deriye rengini veren pigment
D) Bilirubin içeren pigment
E) Kömür tozu içeren pigment

Doğru cevap: A

Pigment tanımlarını soran bir soru

Lipofuskin: Geçmişteki serbest radikal hasarını gösteren sarı-kahverengi bir pigmenttir. Özellikle kalp, beyin ve karaciğerde birikir. Lipid ve proteinden oluşur.
Hemosiderin: Demir pigmentidir.
Antrakozis: Kömür pigmentidir.
Safra-bilirubin: Sarılık pigmentidir.
Melanin: Deriye rengini veren pigmenttir.

5. **Aşağıdakilerden hangisi progresif karaciğer hastalığını gösteren bulgudur?** (Eylül 2005)

A) Yaygın makrosteatoz ve mikrosteatoz
B) Hepatositlerde buzlu cam görünümü
C) Köprüleşen nekroz
D) Multipl odaksal nekrozlar
E) Yaygın interlobüler safra duktus hasarı

Doğru cevap: C

Hepatik hasar mekanizmaları ve morfolojik tanımları TUS'ta sık sık sorulur.

Hepatik hasar mekanizmaları:

- **İnflamasyon:** Viral hepatitlerde antijen eksprese edenkaraciğer hücrelerine (class 1 MHC ile) sitotoksik T hücresi (CD8) saldırısı izlenir. Hepatosit nekrozu oluştuğunda makrofajlar nekrotik hücreleri çevreler (fokal litik nekroz).
- **Dejenerasyon:** Toksik ve immünolojik durumlarda hepatosit şiş, ödemli görünür bu **balonsu dejenerasyon** olarak bilinir. Sitoplazmada safra birikimi nedenli vakuollü görünüme "**köpüksü** ya da **tüysü dejenerasyon**" denilir. Yağ birikip **steatoza** neden olabilir.
- **Mikroveziküler yağlanma:** Gebelik akut yağlı karaciğeri, Reye sendromu, tetrasiklin zehirlenmesi, valproik asit
- **Makroveziküler yağlanma: Alkolik karaciğer, obez ve diabetlilerin karaciğerinde** görülür
- **Hücre Ölümü:**
  - **Apopitotik hücre ölümü (Councilman cisimciği):**

    Özellikle akut viral hepatit tablolarında parankimde izlenen nekroz tipidir.
  - **Fokal litik Nekroz:** Bir kaç hepatosit ölür, yerini **Kupffer hücrelerinden** oluşan küçük bir topluluk alır. Viral hepatitlerde görülür.

- **İnterface hepatit (güve yeniği nekrozu): Kronik viral hepatitlerde** portal alandaki lenfositlerin portal alandan dışarı çıkıp, çevredeki (en azından limiting plate- sınırlayıcı plak) hepatositleri nekroza uğratmasıdır. Portal alan – parankim sınırında düzensizleşmeye yol açar.
- **Confluent Nekroz (köprüleşme nekrozu, perivenüler nekroz):** Hepatositlerin **şiddetli zonal nekrozudur.** Akut toksik, iskemik hasar, şiddetli akut viral hepatit, kronik viral hepatit ve otoimmün hepatitte görülür.
- **Submasif (tüm lobülü tutan) ve masif (karaciğerin büyük kısmını tutan) nekrozlar:** Yaygın karaciğer nekrozlarıdır. Nedeni sıklıkla akut hepatik yetmezliktir (toksik, viral). Karaciğerin masif nekrozu akut sarı atrofi olarakta bilinir.

• **Zonal Nekroz:**
  - **Sentrilobüler (perisantral) nekroz (zon 3):** Öncelikle santral ven etrafının tutulmasıdır. (Kalp yetmezliği nedenli koagülasyon nekrozu, alkolik karaciğer hastalığı).
  - **Midzonal nekroz (zon 2):** Viral enfeksiyonlar özellikle de sarı humma ile olur.
  - **Periportal nekroz (zon 1):** Öncelikle portal alan etrafında nekroz görülmesidir. Eklampsi, kolestaz, viral hepatitlerde görülür.

6. **Ekstra hepatik safra yolu tıkanmasında kolestaz bulguları karaciğerin hangi bölgesinde görülür?** (Eylül 2002)

A) Santral ven çevresi B) Periportal bölge
C) Portal alan D) Disse aralığı
E) Birinci asiner bölge

Doğru cevap: B

5. sorunun açıklamasına bakınız

7. Karaciğerin histopatolojik incelenmesinde santral ven çevresinde konjesyon ve nekroz görülmüştür.

Bu duruma aşağıdakilerin hangisinin neden olması beklenmez? (Nisan 2010)

A) Aşırı doz asetominofen alınması
B) Halotan maruziyeti
C) İleri derecede kalp yetmezliği
D) Gebelik eklampsisi
E) Budd-Chiari sendromu

Doğru cevap: D

Karaciğer zonları ve nekroz nedenleri çok önemlidir!!!

Gebelik eklampsisi, kolestaz ve viral hepatitlerde periportal bölgede nekroz görülür.

İlaçlar (halotan, asetaminofen vs) genellikle **perisantral zonda nekroz** yapar. Çünkü ilaç alınıp karaciğere periportal zondan girer. Ancak çoğu ilacın kendisi değil **metobolitleri** toksintir. Karaciğerde metabolitlerine ayrılır ve vena sentralise dökülür.Alkolde de durum aynıdır. Bazı ilaçlar ise direkt toksik etkisiyle de yapabilir.

İleri derecede **kalp yetmezliğin**de kan vena centraliste birikir ve hipoksik nekroz olur.

Budd-Chiari iki ya da daha fazla **hepatik ven**in tıkanmasıdır. Genellikle **hiperkoagülobilite** durumları buna neden olabilir. Dolayısıyla **perisantral nekroz** yapabilir.

Genel kural ilaçlar, toksinler ve hemodinamik bozukluklar santral ven etrafında nekroz yapar.

8. **Mantar zehirlenmesinden ölen bir kişide karın açılırsa karaciğerde aşağıdaki bulgulardan hangisi görülür?** (Nisan 90)

A) Karaciğer nekrozu B) Bulanık şişme
C) Tüysü dejenerasyon D) Mikroveziküler yağlanma
E) Buzlu cam sitoplazmalı hepatosit

Doğru cevap: A

Toksinlerin karaciğerde masif nekroz yaparak ölüme yol açabildiğini bilmemiz gerekir.

Mantar zehirlenmesi, kusma ve abdominal kramplara yol açar. **Amanita phalloides** potansiyel letaldir, A. muscarina nadiren letaldir. Bunların toksini **RNA polimerazı inhibe** eder. Karaciğerde sentrlobülerden masif nekroza kadar değişen derecede nekroz vardır. Böbrekte **renal tübüler nekroz** görülür.

Fulminan hepatit yapan herhangi bir nedene ait ölümde **karaciğerde nekroz** görülür.

Nekroz, karaciğer iskemisinde görülen bir hasar biçimidir.

Bulanık şişme, toksik ve immünolojik durumlarda hepatositin şişmesidir.

Tüysü dejenerasyon, sitoplazmada safra birikimine denir.

Buzlu cam sitoplazması, Hepatit B enfeksiyonunda görülen tanısal bir bulgudur.

9. **Karaciğerde siroz oluşumu sırasında kollajen sentezinden sorumlu olan hücre aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2004)

A) Sinüs endotel hücreleri B) Kupffer hücreleri
C) İto hücreleri D) Makrofajlar
E) Hepatositler

Doğru cevap: C

Birçok hastalık karaciğerde nekroz yapabilmektedir. Önemli olan nekrozun arkasından başlayacak olan inflamasyondur, çünkü bu inflamasyonun gideceği son nokta fibrozis, yani SİROZ...

Fibrozis, nekroza sekonder oluşur. Fibrozisin kaynağı Disse aralığındaki **İTO (perisinüzoidal stellat hücre)** hücreleridir. Bu hücrelerin normal fonksiyonları **vitamin A ve yağ depolamaktır**.

İTO hücreleri, **PDGFR-Beta** uyarısı ile miyofibroblast benzeri hücrelere dönüşür. **TGF-Beta** İTO hücreleri için başlıca fibrojenik ajandır.

Sinüs endotel hücresi, santral ven çevresindeki sinüzoid duvarlarını döşeyen endoteldir.

Kuppfer hücreleri, karaciğer makrofajıdır.

Makrofaj, kemik iliği kökenlil fagositik hücredir.

Hepatositler, karaciğer parankiminin majör hücreleridir.

10. Makronodüler sirozun <u>en sık</u> nedeni aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 95)

A) Viral hepatit
B) Toksik hepatit
C) Hemokromatozis
D) Galaktozemi
E) Hepatosteatoz

Doğru cevap: A

Sirozun etyolojisi, tipleri ve komplikasyonları önemli bir soru havuzudur.

Siroz:

- Devam eden fibrozis ve rejenere olmaya çalışan hepatosit nodüllerinin bir arada bulunmasıdır.
- En sık siroz nedenleri **alkolik karaciğer hastalığı, kronik hepatit B, kronik hepatit C ve non-alkolik yağlı karaciğerdir.**
- **Siroz şu tabloların en sık sebebidir:**
  - Karaciğer yetmezliği
  - Portal hipertansiyon
  - Hepatosellüler karsinom
- **Mikronodüler siroz:**
  - 3 mm'den küçük nodüllerle karakterizedir.
  - Prototipi **alkolik sirozdur.**
  - Diğer nedenleri; primer ve sekonder biliyer siroz, hemokromatozis, Wilson hastalığı, Budd-Chiari sendromudur.
- **Makronodüler siroz:**
  - Mikronodüler siroz geliştikten sonraki 2-3 yıl içinde hepatositlerin rejenerasyonları ve proliferasyonları ile makronodüler siroza dönerler.
  - Direkt makronodüler siroz olarak başlayan hastalık **postviral sirozdur.**

Normalde **disse mesafesinde Tip IV kollajen** bulunur. Fakat fibrozisle birlikte **Tip III** kollajen artar, yerleşmiş Sirozda ise artık **Tip I kollajen** hakimdir.

11. Aşağıdakilerden hangisi intrahepatik portal hipertansiyona yol açar? (Nisan 2008)

A) Portal ven trombozu
B) Budd-Chiari sendromu
C) Kor pulmonale
D) Siroz
E) Konstriktif perikardit

Doğru cevap: D

Portal hipertansiyonun tipleri ve örnekleri son derece önemlidir, sık sorulur.

İntrahepatik portal hipertansiyonun nedeni karaciğerin kendi hastalığı olup, **siroz** asıl ve **en sık** nedeni oluşturur.

Portal Hipertansiyon Nedenleri

Prehepatik durumlar	Posthepatik nedenler	İntrahepatik nedenler
• Portal ven trombozu • Portal venin karaciğere gimeden daralması	• Sağ kalp yetmezliği (major neden) • Konstriktif perikardit • Hepatik ven tıkanıklığı	• Siroz (major etken-sinüzoidal) • Şistozoma enfeksiyonu (presinüzoidal) • Masif karaciğer yağlanması • Diffüz fibrozan granülomatöz nedenler (sarkoidoz vb.) • Nodüler rejeneratif hiperplaziler • Masif karaciğer yağlanması • İnfiltratif maligniteler • Amiloidoz

Sonuç: Asit, portosistemik venöz şantlar (hemoroid özofagus varisleri, göbekte "meduza başı" görünümü) konjestif splenomegali (hipersplenizm gelişebilir, büyümüş dalakta özellikle kapsül altındaki fokal hemorajiler sonucu fibrozis ve demir yüklü siderotik nodüller **"Gamma-Gandy nodülleri"** gelişir) ve hepatik ensefalopati oluşur.

12. Şistozomanın neden olduğu portal hipertansiyon şekli aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 94)

A) Ekstrahepatik portal ven trombozu
B) Vena lienalis trombozu
C) İntrahepatik
D) Hepatik ven trombozu
E) Budd-Chiari sendromu

Doğru cevap: C

11. sorunun açıklamasına bakınız.

*"ÖZET: **Hepatitlerde parankimal hasar**"* başlıklı tabloya bakınız.

"Portal hipertansiyon nedenleri" başlıklı şekile bakınız.

Kök Hücreler ve Bulundukları Yerler

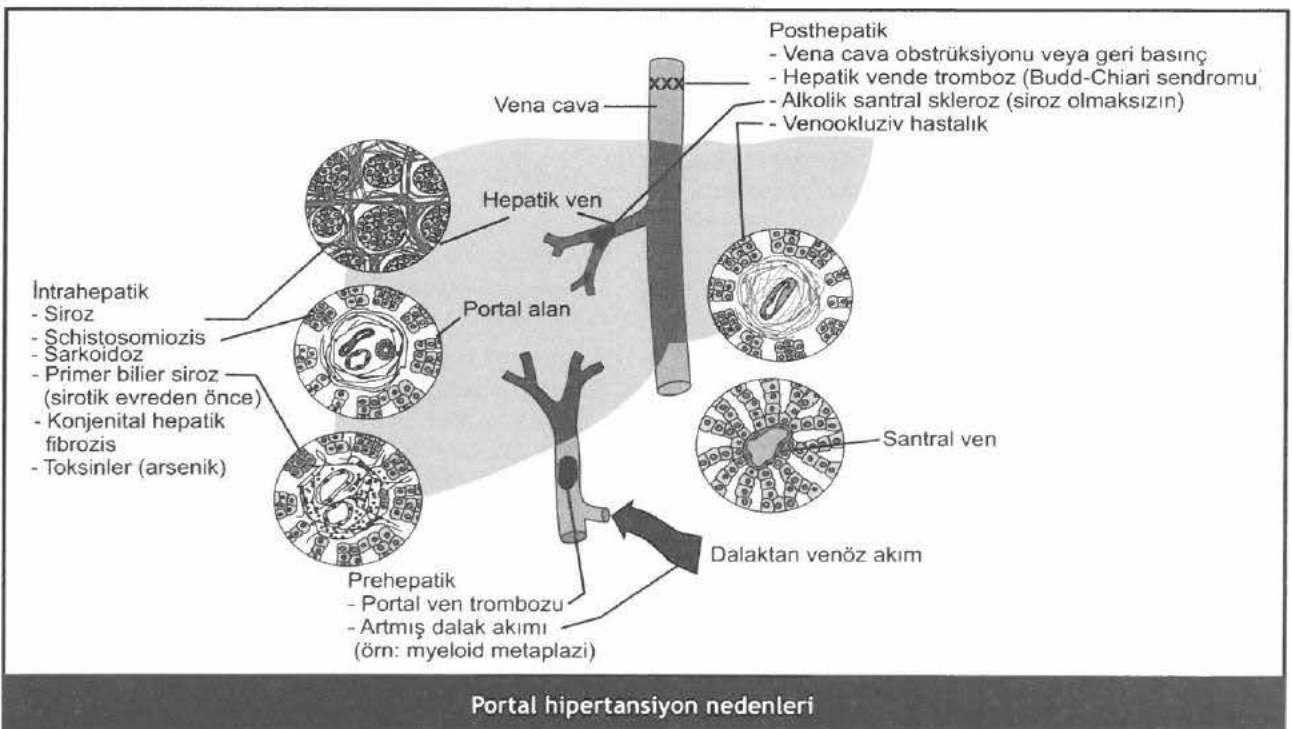
Mide	• Mide glandların boyun kısımlarında
İnce ve kalın bağırsak	• İnce ve kalın bağırsakta kript diplerinde
Deri	• Deride bazal tabakada
Kıl folikülleri	• Kıl foliküllerinde tomurcuklanma bölgelerinde
Kornea	• Korneada limbusta
Karaciğer	• Karaciğerde Hering kanallarını döşeyen oval hücreler
Beyin	• Beyinde olfaktör bulbus ve hipokampus dentate girusunda
Kalp ve çizgili kas	• Çizgili kas ve kalp kasında satellite hücreler
Mezankimal doku	• Kondrosit, osteosit, adipoz hücre, miyosit

Özet: Hepatitlerde parankimal hasar

Viral hepatitlerde hepatosit hasarı iki formdadır	**Nekroz**	Hepatositlerde ilk bulgu hidropik (balonsu) dejenerasyondur, ardından nekroz (sitoliz) izlenir; nekrotik hücreler makrofajlar tarafından temizlenir.
	Apoptoz	Apoptoza giden hepatositler büzülür, eozinofilik, nükleusu fragmente olarak izlenir.
Lobüler hepatit	Karaciğerdeki hasar portal bölgeyi etkilemeden ağırlıkla parankimde izlenir ise "lobüler hepatit" olarak adlandırılır; akut viral hepatitte belirgindir.	
Councilman cisimciği	Hepatositlerde, sıklıkla akut hepatitte izlenen tek hücre nekrozu formunda apoptotik hücre ölümünü tanımlar	
Fokal nekroz (spotty nekroz)	Akut ve kronik hepatitlerde izlenir	Karaciğer parankiminde küçük hepatosit topluluklarında (birkaç hücreden oluşan) gelişen nekrozu tanımlar
Confluent nekroz	Akut ve kronik hepatitlerde izlenir	Ağır olgularda, santral ven çevresi hepatositlerde nekroz görülmesini tanımlar
Köprüleşme nekrozu	Akut ve kronik hepatitlerde izlenebilir	Daha ağır hepatit tablolarında santral-portal köprüleşme nekrozları gelişebilir, bu nekroz **karaciğerde çatıyı yıkan ve fibrozisi başlatan en erken nekroz olarak kabul edilir.**
Submasif hepatik nekroz	Akut ve kronik hepatitlerde izlenebilir	Karaciğer lobülünün tamamının nekroza gitmesini tanımlar
Masif hepatik nekroz Fulminan hepatit	Akut ve kronik hepatitlerde izlenebilir	Karaciğerin büyük kısmının nekrozunu tanımlar Sıklıkla ölüm nedenidir

Hepatitlerde portal inflamasyon
Portal inflamasyon, akut hepatitlerde minimal ya da hiç yoktur
Mononükleer portal infiltrasyon, kronik hepatitlerde değişik oranda izlenir

İnterface hepatit Güve yeniği nekrozu	Portal bölge ile hepatositler arasındaki sınırı tanımlayan limiting plakların yıkılması, portal bölgelerdeki ağırlıkla CD8+ T lenfositlerin limiting plakları aşarak parankime girmesi ve hepatositleri tek tek öldürmesini tanımlar
Porto-portal fibröz septalar	Erken aşama kronik hepatitlerde sadece portal bölgelerde fibröz genişleme saptanırken zamanla porto-portal fibröz septalar gelişir Pek çok ağır hastada skar gelişimi artar ve karaciğer parankiminde nodül formasyonu oluşumuna neden olur ise siroz tablosu gelişir



Portal hipertansiyon nedenleri

Hepatik Hasar Mekanizmaları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Toksik ve immünolojik durumlarda hepatositlerin şişmesi...** Balonsu dejenerasyon
2. **Periportal bölgedeki hepatositlere verilen isim...** Limiting plate
3. **Periportal hepatositlerin parçalanması...** İnterface hepatit (Güve Yeniği Nekrozu)
4. **Portal alan ve santral alan arasındaki hepatositlerin nekrozu...**Confluent Nekroz (Köprüleşme nekrozu)
5. **Zon 1,2,ve 3'ten olulan karaciğer börümü...** asinüs
6. **Zon 2'de hasar yapan hastalık...** sarı humma
7. **Hangi karaciğer hastalıklarında periportal nekroz izlenir... Eklampsi, viral hepatit, kolestaz**
8. **İTO hücrelerinin sinonimi...** stellat hücre
9. **Karaciğerde hering kanalında bulunan stem cell görevi bulunan hücre...** Oval hücre
10. **En sık siroz nedenleri...** Alkolik karaciğer hastalığı, hepatit B ve hepatit C, alkol dışı karaciğer yağlanması
11. **Mikronodüler sirozun nedenleri..**Alkolik siroz, Biliyer siroz, Hemokromatozis, Wilson hastalığı, Budd-Chiari sendromu
12. **Direkt makronodüler siroz olarak başlayan hastalık...** Viral hepatit sonrası sirozlar
13. **CCl4 zehirlenmesinden ölen bir hastanın otopsisinde karaciğerde hangi bulgu izlenir...** Masif hepatosit nekrozu
14. **Karaciğerde doz bağımlı hasar yapan ilaç...** asetaminofen
15. **Karaciğerde doz bağımsız hasar yapan ilaçlar...** Klorpromazin ve halotan
16. **Asetaminofen karaciğerin hangi bölgesinde hasar yapar...** zon 3
17. **Akut karaciğer yetmezliğinin en sık nedeni...** asetaminofen toksisitesi
18. **Karaciğerde nekroz yapmadan yetmezlik yapan hastalıklar...** gebeliğin akut yağlı karaciğeri, Reye sendromu, tetrasiklin toksisitesi (mikroveziküler yağlanma yapan hastalıklar)
19. **Kronik karaciğer hastalığına en sık neden olan toksin...** alkol

VİRAL HEPATİTLER

1. **Hepatoselüler karsinoma neden olan virüs aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 94)

A) HBV B) HAV
C) EBV D) CMV
E) Adeno virus

Doğru cevap: A

Viral hepatitler, etyolojik özellikleri, morfolojik bulguları ve hepatoselüler karsinom açısından risk faktörü olabilmeleri nedeniyle sık sık sorulan bir konudur.

Hepatoselüler karsinoma, Hepatit B virüsü ve hepatit C virüsü yol açabilir. HAV kanser oluşturmaz. Aflatoksin, thorotrast, Vinil klorit, Opisthorchis sinensis ve demir etyolojik ajanlardan bazılarıdır.

2. **Aşağıdaki viral hepatitlerin hangisinde hepatosit sitoplazmasında buzlu cam görünümü oluşur?** (Eylül 2008)

A) Hepatit B B) Hepatit C
C) Hepatit E D) Hepatit A
E) Hepatit G

Doğru cevap: A

Çok önemli olan bir ipucunu nokta atışı şeklinde vermiş bir soru. Doğrudan HBV'ye yönlendirmiş.

Hepatit B'de HbS antijeninin hepatosit sitoplazmalarında görülmesine **buzlu cam**, **HBc antijeninin** hepatosit nükleuslarında görülmesine **kumlu nükleus** denilmektedir.

Hepatit C'nin sınavsal özelliği, karaciğerde yağlanma yapabilen bir virus olması, portal alanda yoğun lenfoid agregatlar oluşturmasıdır. Hastalığın hafif formlarında bile **portal mesafelerde lenfoid agregatlar ve safra duktus hasarı**, hepatit C'nin klasik özellikleridir.

Diğer hepatit etkenlerinin etkene yönelik spesifik bir görüntüsü yoktur.

3. **Karaciğer ışık mikroskobisinde hepatit B virüs enfeksiyonu olabileceğini düşündüren morfolojik bulgu aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2000)

A) Hepatosit sitoplazmasında buzlu cam görünümü
B) Portal alanda lenfosit infiltrasyonu
C) Kuppfer hücre hiperplazisi
D) Limiting membran harabiyeti
E) Parankimde nekroinflamatuar odakların saptanması

Doğru cevap: A

2. sorunun açıklamasına bakınız.

- HCV, **%85'lik kronikleşme oranıyla en yüksek kronikleşme oranına** sahiptir. HDV süperinfeksiyonu ise **% 80** kronikleşir.
- HBV+HDV süperinfekisyon % 7-10 ile fulminan hepatit gelişme riski vardır.

Not: Yukarıdaki oranlar standart hepatit virüslerinin karşılaştırılmasıdır. Mesala yenidoğanda vertikal geçişle bulaşan **hepatit B % 90 kronikleşir**, yine aynı şekilde gebede **hepatit E % 20 fulminan seyreder**. Bu tarz bir soru geldiğinde şıkları kendi arasında sıralamak daha rasyonel bir yaklaşım olacaktır.

4. Halsizlik ve karaciğer enzimlerinde yükselme görülen hastada yapılan karaciğer biyopsisinde portal aralıkta yoğun inflamasyon, inflamasyonun lobül içine ilerlediği, fokal nekroz ve hepatosit sitoplazmasında buzlu cam görünümüne sebep olan aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2000)

A) Akut hepatit A
B) Kronik aktif hepatit B
C) Kolestatik hepatit
D) Fulminan hepatit
E) Siroz

Doğru cevap: B

Sadece "buzlu cam" ifadesi bile soruyu yaptırır.

Viral hepatitlerde en sık etkenlerden biri **hepatit B**'dir. Genel semptomlar; halsizlik, yorgunluk, bulantı ve iştahsızlıktır. Bazı hastalarda yüksek ateş, titreme nöbetleri, baş ağrısı olabilir;

Taşıyıcılık

- Genelde normal karaciğer biyopsisi mevcuttur.
- HBV: **"Buzlu cam"** hepatolojik, kumlu nükleuslar,
- HCV: Genelde histolojik olarak kronik hepatit görünümü ile karakterizedir.

Akut hepatit

- Büyük ve kırmızı renk almış karaciğer, kolestatik ise yeşilimsi renktedir.
- Hepatosit nekrozu, Hepatosit proliferasyonu,
- Lobüler düzensizlik ,
- Portal bölgede mononükleer hücreler ön planda,
- Hepatosit nekrozu mevcuttur.

Kronik hepatit

- Hepatosit hasarı, nekrozu ve rejenerasyonu,
- Sinüzoidal hücrelerde reaktif değişiklikler,
- Portal bölgelerde sınırlı yada çevre parankime yayılımı hepatosit nekrozu ve fibrozisi

Fulminan hepatit

- Özellikle gebelerde **HEV** sonucu görülür.
- **Asetaminofen (en sık neden)**,izoniazid, antidepresanlar (özellikle monoamino oksidaz inhibitörleri), halotan, metildopa ve Amanita folloides sonucu da gelişebilir.
- Tüm karaciğer etkilendiği gibi, hassas sadece bazı alanlarda görülebilir.
- Masif kitle kaybı ile karaciğer büzülüp ağırlığı 500-700 gr'a kadar inebilir.
- Sarılık, ensefalopati ve **fetor hepatiküs** görülebilir.

Hepatit A virüsü, akut ya da subakut hepatit yapan, kronikleşme ve taşıyıcılık yapmayan bir virüstür.

Kolestatik hepatit, hepatosit içinde safra birkimiyle başlayan, nötrofil infiltrasyonuyla devam eden ve kolestatik siroz ile sonuçlanan bir hastalıktır.

Siroz, parankimi tamamen kollajenize olmuş, son dönem karaciğer yetmezliğinin tanımıdır.

5. Portal alanlarda lenfoid kümeler ve safra kanalikülü zedelenmesi ile hepatositlerde makroveziküler yağlanma, hangi karaciğer hastalığının karakteristik bulgularıdır? (Eylül 2006)

A) Toksik hepatit
B) Akut A tip viral hepatit
C) Kronik B tip viral hepatit
D) Kronik C tip viral hepatit
E) Alkolik hepatit

Doğru cevap: D

Bu soruda hepatit C virüsünün soru yaptıran ipuçları verilmiş. Özellikle lenfoid kümeler ve hepatositlerde yağlanma gibi özellikler doğrudan HCV'yi işaretlememizi sağlıyor.

Akut hepatitlerde lobüler tutulum ile hepatosit hasarları olurken, bir yandan da **portal lenfosit ağırlıklı** inflamasyon olur. **Kronik hepatit** ise **öncelikli** olarak **portal/periportal inflamasyonla** başlar. Ama unutulmamalıdır ki bu ikisi çoğu zaman tamamen aynı morfolojiyi verebilir. 6 aydan uzun süren her hepatit, kronik hepatittir.

Akut hepatitler masif ya da submasif nekroz şeklinde olabilir (fulminan hepatit; akut sarı atrofi).

Normalde karaciğer yağlanması hepatit virüslerinde görülebilen bir durum değildir, ama bu bulgu **hepatit C virüsünde** görülebilir. Bu da HCV'yi diğer virüslerden ayıran en önemli özelliklerinden biridir.

Portal alanda yoğun lenfoid kümelenmeler ve agregatlar da yine HCV için önemli ipuçlarıdır.

Toksik hepatit, non spesifik olarak hepatositlere toksik etkili olan ilaç, kimyasallar gibi maddeler ile meydana gelir.

Hepatit A virüsü, akut ya da subakut hepatit yapan, kronikleşme ve taşıyıcılık yapmayan bir virüstür.

Hepatit B virüsü, kronik hepatit yapabilir ama hepatosit sitoplazmasında buzlu cam nükleusunun görülmesi gerekir.

Alkolik hepatit, santral bölgede nekroz, nötrofil infiltrasyonu, Mallory hiyalen cisimciği ve perivenüler fibrozis ile karakterizedir.

6. Viral hepatitte aşağıdaki histolojik bulgulardan hangisi kronikleşmeye işaret eder? (Eylül 2007)

A) Hepatosit nekrozu
B) Kolestaz
C) Köprüleşme fibrozisi
D) Hepatosit proliferasyonu
E) Mononükleer iltihabi infiltrasyon

Doğru cevap: C

Hepatitlerde morfolojik bulgular akut-kronik hepatit ayrımında çok öenmli olduğu için sık sık sorulur.

Fibrozis, kronik hepatitin en önemli **morfolojik** bulgusudur.

Kronik hepatit (KH), bir akut viral hepatiti takiben **6 aydan** daha uzun süre biyokimyasal bulgular ve semptomlar devam ederse olayın kronikleştiği kabul edilir. Yıllar içinde hepatositlerin ilerleyici yıkımı ve vakaların büyük kısmında siroza dönüşümle karakterli bir hastalıktır. **Vakaların çoğunda etken HCV ardından HBV'dir.**

Morfoloji:

1) Portal ve periportal infiltrasyon; **lenfosit, plazma hücreleri, makrofajlar** ve arada dağılmış eozinofil ve nötrofillerden oluşur. **Lenfoid agregatlar HCV için tipiktir.**
2) T lenfositler tek ya da küçük gruplar halinde hepatositleri çevirir. Hepatositler parçalanır ve sonunda makrofajlar tarafından fagosite edilir. Bu olaya "ekmek içi nekrozu" denir. Nekrotik hücrelerin kaldırılması amacıyla **çöpçü makrofaj agregatları** nekroz çevresinde görülür.
3) Hepatositlerin ortadan kaldırıldığı lobülün retikulum çatısında çökme ve buna bağlı olarak portal alanlarda santral venler arasında köprüleşme (confluent nekroz).

- **Kronik viral hepatitte** portal alanda çok fazla mononükleer (lenfoplazmositik) infiltrasyon, interface hepatit, confluent nekroz ve fibrozis vardır.
- **Akut viral hepatitte** portal alanda mononükleer infiltrasyon çok azdır veya yoktur, interface hepatit beklenmez, **confluent nekroz çok şiddetli akut hepatitte** görülür, fibrozis yoktur.

4) Köprüleşme nekrozu (confluent nekroz) alanlarının ve periportal nekrotik hücrelerin yerini **fibrozise** bırakması ile siroz gelişme olasılığının ortaya çıkması. **Geri dönüşsüz hasarın başlıca özelliği fibröz doku birikimidir.**

Hepatosit nekrozu, akut ya da kronik hepatit olmasına bağlı olarak confluent ya da interface hepatit şeklinde görülebilir.

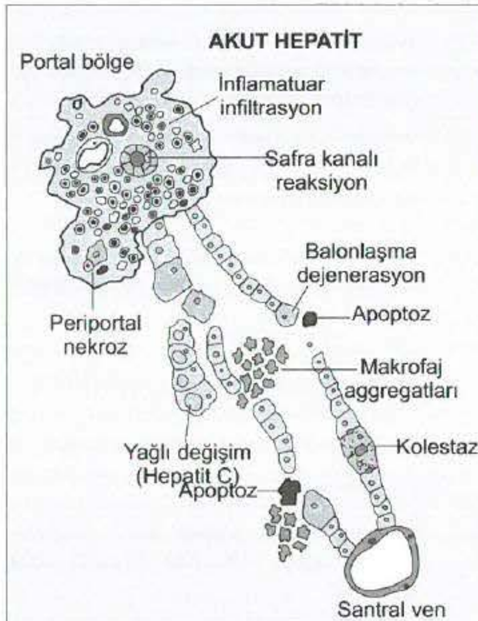
Kolestaz, zon 1'de (periportal zon) nekroz ile karakterizedir.

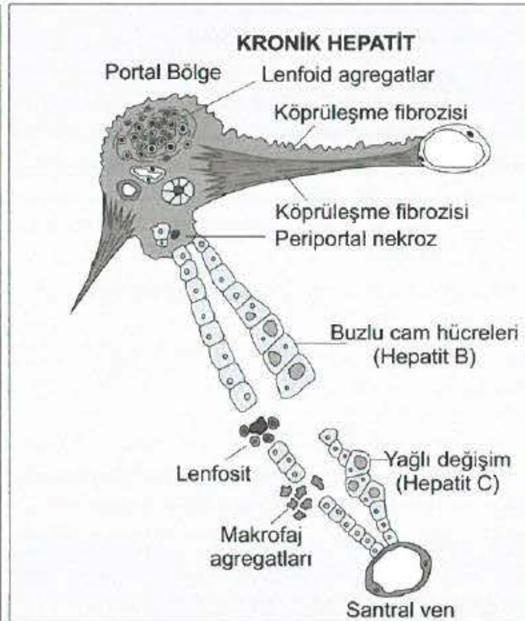
Mononükleer infiltrasyon, genellikle kronik viral hepatitlerde görülen bir bulgudur.

"Akut Hepatit - Kronik Hepatit" başlıklı şekile bakınız.

Viral Hepatitler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Kronik viral hepatitin en sık nedeni hangisidir...** Hepatit C
2. **Kronikleşme olasılığı en yüksek hepatit hangisidir...** Yenidoğana vertikal geçen hepatit B
3. **Kronik hepatitin prognozunu ve progresyonunu en fazla ne belirler...** Etiyolojik ajanın kendisi
4. **Metabolik sendroma neden olabilen viral hepatit etkeni...** Hepatit C genotip 3
5. **Kronik viral hepatit histopatolojik bulguları...** periportal çok fazla lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu (ana bulgu), fibrozis, interface hepatit





Akut Hepatit - Kronik Hepatit

OTOİMMÜN HEPATİTLER

1. **Karaciğerde portal alanlarda plazma hücresinden zengin, yangısal hücre infiltrasyonu varlığı aşağıdaki hastalıklardan hangisinin tanısını destekler?** (Nisan 2012)

   A) Kronik hepatit B
   B) Otoimmün hepatit
   C) Wilson hastalığı
   D) Alfa $_1$-antitripsin eksikliği
   E) Alkolik karaciğer hastalığı

Doğru cevap: B

Zor ve köşede kalmış bir soru. Ancak şıklardan yapılabilir.

Otoimmün hepatit histolojisi klasik olarak kronik viral hepatitten ayrılamayan ancak portal alanda **plazma hücrelerinin çokluğu ile karakterize** bir hastalıktır

Kronik hepatit B portal bölgere **yoğun lenfosit ilfiltrasyonu, az miktarda plazma hücresi ve fibrozis** ile karakterizedir.

Wilson hastalığında yağlanma ve Mallory cisimleri vardır.

Alfa-1 antitripsin eksikliğinde PAS (+) madde birikir.

Alkolik karaciğer hastalığı nötrofil, makrofaj infiltrasyonu, yağlanma ve mallory cisimleri ile karakterizedir.

Akut viral hepatit... Councilman cisimciği,
Kronik viral hepatit... Güve yeniği nekrozu (interface hepatit),
Karaciğerde PMNL... Kolestaz, alkol.
Karaciğerde eozinofil... İlaç, parazit
Karaciğerde bol plazma hücresi... Otoimmün hepatit

ÖNEMLİ BİLGİ

OTOİMMÜN HEPATİTLER

- Viral enfeksiyonlar, ilaçlar (minosiklin, atorvastatin, simvastatin, metil dopa, interferon, nitrofurantoin, pemolin, bitkisel ürünler) tetikleyebilir.
- Diğer hastalıklar eşlik edebilir; **Çölyak, SLE, romatoid artrit, Sjögren, ülseratif kolit** gibi.
- **DRB1** alleli olanlarda daha sıktır.
- Dolaşan antikorlara göre tiplenir;
  - **Tip 1**: **ANA, SMA**, anti-aktin (AAA), anti-soluble liver ag/liver pankreas ag (SLA/LP). **Orta yaş kadında görülür.**
  - **Tip 2**: Anti-liver-kidney mikrozomal (ALKM-1), anti-liver sitozol (ACL-1). Çocuk ve gençlerde görülür.
- **Tip 1 daha sıktır.**
- **Kronik hepatitte** görülen her şey burada da görülebilir.

o Portal alanlarda ve hepatik lobüllerde **plazma hücre kümeleri** bu hastalık için tipiktir. Ayrıca interface hepatit, confluent nekroz ve rozet oluşumu izlenir.
o Bazı vakalar primer biliyer siroz ve primer sklerozan kolanjit ile histolojik olarak karışır.
o Siroz erken dönemlerde gelişebilir (viral hepatitte geç gelişir).

ALKOLİK, NON-ALKOLİK KARACİĞER HASTALIĞI

1. **Alkole ikincil karaciğer zedelenmesinde aşağıdaki bulgulardan hangisinin görülmesi karakteristik <u>değildir</u>?** (Aralık 2010)

   A) PAS pozitif intrasitoplazmik granüller
   B) Mallory cisimcikleri
   C) Nötrofil infiltrasyonu
   D) Fibrozis
   E) Yağ infiltrasyonu

Doğru cevap: A

Sorunun amacı alkolik karaciğer hastalığının verilerinin sorgulanmasıdır.

Karaciğerde **PAS pozitif intrasitoplazmik granüller** tipik olarak **alfa-1 antitripsin eksikliğinde** periportal hepatositlerde saptanır. Alkolik hepatitte saptanan bulgulardan biri değildir.

Alkolik Karaciğer Hastalığı:

1) **Hepatik steatoz:**
   - Alkolik karaciğer hastalığı önce ve en şiddetli **perisantral alanı tutar** (asetaldehit ve serbest radikaller en çok burada üretilir), dolayısıyla yağlanma da önce bu bölgede olur.

2) **Alkolik hepatit:**
   - **Hepatositlerde yağlanma**, hidropik şişme ve **santral zonda hepatosit nekrozu.**
   - **Mallory-Denk cisimcikleri:** Dejenere hepatositlerden bazılarının sitoplazmasında biriken intermetier flamanlardır **(sitokeratin 8,18 ve ubiquitin içerir). Aşağıdaki hastalıklarda Mallory cismi görülür:**
     - **Alkolik karaciğer hastalığı**
     - **Primer biliyer siroz**
     - **Kronik kolestatik sendromlar**
     - **Wilson hastalığı**
     - **Hepatosellüler karsinom**
     - **Alfa-1 antitripsin eksikliği**
     - **Alkol dışı karaciğer yağlanması**
   - **Amiodaron kullanımı.**
     - **Nötrofilik reaksiyon:** Nötrofiller dejenere hepatositlerin etrafında toplanır. Ayrıca portal alan ve lobüller de lenfosit ve makrofajlar izlenir.

- **Fibrozis:** Daima sinüzoidal ve **perivenüler fibrozis** (santral ven çevresinde) olarak başlar.

3) **Alkolik siroz:**

- Önce **mikronodüler siroz** şeklindedir. Zamanla arada dağılmış orantısız büyük nodüller görülür.
- Sonuçta (2-3 yıl içinde) **mikst mikro-makro nodüler siroz** gelişir. Nodüllerin iskemik nekrozu ve geniş alanlarda skarlaşması beklenen karaciğer içi skar dokusunun çok büyük olmasına yol açar **(Laennec sirozu).** Safra stazı çoğunlukla oluşur.
- **Hepatit C'nin varlığı alkolik karaciğer hastalığını şiddetlendirir.**

2. **Karaciğer biyopsilerinde yağlanma, perivenüler fibrozis, nötrofil infiltrasyonu ve şişmiş hücreler içinde Mallory cisimlerinin görülmesi durumunda aşağıdakilerden hangisi düşünülmelidir?** (Eylül-2001)

A) Wilson hastalığı B) Primer biliyer siroz
C) Alkolik hepatit D) Alfa1-antitripsin eksikliği
E) Akut viral hepatit

Doğru cevap: C

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Wilson hastalığı, bakırın beyin, göz, karaciğer gibi organlarda birikmesi ile karakterize OR geçen metabolic bir hastalıktır.

Primer bilyer siroz, orta yaş kadınlarda görülen, otoimmün, anti-mitokondriyal antikorlarla karakterize, pportal alanda granuloma yapan bir hastalıktır.

Alfa1- antitripsin eksikliği, OR geçen, hepatosit sitoplazmasında PAS pozitif globüller içeren bir hastalıktır.

Akut viral hepatit, portal alan sınırında confluent nekroz ile karakterize yaygın lenfositlerin bulunduğu bir hastalıktır.

3. **Karaciğerde diffüz yağlanma, hepatositlerde şişme ve nekroz, Mallory cisimcikleri ve nötrofil infiltrasyonu görülmesi aşağıdaki hastalıklardan hangisi için karakteristiktir?** (Eylül 2008)

A) Otoimmün hepatit
B) Alkolik hepatit
C) Akut hepatit A enfeksiyonu
D) Akut hepatit B enfeksiyonu
E) α1-antitripsin eksikliği

Doğru cevap: B

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Otoimmün hepatit, orta yaş kadınlarda, ANA, SMA gibi antikorlar içeren, kronik hepatit histolojisi gösteren, portal alanda plazma hücre infiltrasyonu ile karakterize bir hastalıktır.

Akut viral hepatitlerde, fokal litik nekroz, köprüleşme nekrozu (confluent nekroz) ve lenfosit infiltrasyonu görülür.

Alfa-1 antitripsin eksikliğinde, karaciğer hepatositlerinde PAS (+) birikime rastlanır.

4. **Aşağıdakilerden hangisi alkolik hepatitin bulgularından biri <u>değildir</u>?** (Nisan 2003)

A) Karaciğer hücre nekrozu B) Mallory cisimcikleri
C) Bridging nekrozu D) Nötrofilik reaksiyon
E) Fibrozis

Doğru cevap: C

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Köprüleşme nekrozu genellikle viral, toksik hepatit gibi hastalıkların aktivasyon fazında görülen bulgudur.

5. **Alkolik sirozda aşağıdakilerden hangisi görülür?** (Eylül 89)

A) PAS pozitif cisimcik B) Mallory cisimciği
C) Councilman cisimciği D) Köpüksü dejenerasyon
E) Bulanık şişme

Doğru cevap: B

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Alkolik karaciğer hastalığında, **hepatosit nekrozu, Mallory cisimciği, nötrofilik reaksiyon ve fibrozis** vardır.

PAS pozitif cisimcikler, alfa1-antitripsin eksikliğinde hepatositlerde birikir.

Councilman cisimciği, genellikle viral hepatitlerde hepatositin apoptoz ile ölmesi sonrası kalan apoptotik cisimciktir.

Köpüksü dejenerasyon, sitoplazmaya safra birikmiş hepatositlerde görülür.

Bulanık şişme, toksik ya da immünolojik durumlarda hepatositin şişmesidir.

6. **Mallory cisimciği aşağıdaki hastalıkların hangisinde görülür?** (Nisan 95)

A) Alkolik karaciğer hastalığı B) Hepatit B virüsü
C) Hepatit C virüsü D) Amiloidozis
E) Hemokromatozis

Doğru cevap: A

Mallory cismi alkol için patognomonik olmasa da sık sık tek başına tanı kriteri olarak sorulmuştur.

Mallory-Denk cisimcikleri: Dejenere hepatositlerden bazılarının sitoplazmasında biriken intermetier flamanlardır **(sitokeratin 8,18 ve ubiquitin içerir).**
Aşağıdaki hastalıklarda da Mallory cismi görülür:

- **Alkolik karaciğer hastalığı**
- **Primer biliyer siroz**
- **Kronik kolestatik sendromlar**
- **Wilson hastalığı**
- **Hepatosellüler karsinom**
- **Alfa-1 antitripsin eksikliği**
- **Alkol dışı karaciğer yağlanması**
- **Amiodaron kullanımı.**

Hepatit B virüsünün tanısal mikroskobik özelliği hepatosit sitoplazmasında **buzlu cam nükleusu** ve **nükleusta kumlu görünümdür.**

Hepatit C virüsünün tanısal özelliği, karaciğerde **yağlanma, lenfoid agregatlardan** zengin kronik inflamasyondur.

Amiloidoz, kongo red boyası ile polarize ışığı çift kıran ekstraselüler bir protein birikimidir.

Hemakromatozis, hepatositlere prusya mavisi ile pozitif boyanan hemosiderin pigmentinin birikmesidir.

7. **Mallory cisimciği aşağıdaki hastalıkların hangisinde görülür?** (Eylül-96)

   A) Alkolik hepatit
   B) Hepatit A virüsü
   C) Hepatit B virüsü
   D) Hepatit C virüsü
   E) Hepatit D virüsü

Doğru cevap: A

6. sorunun açıklamasına bakınız.

Viral hepatitlerde hücre ölümü apoptoz yoluyla gerçekleştiği için hücre sitoplazmasında dejenere sitokeratin proteini birikmez.

8. **Aşağıdaki hastalıklardan hangisinde karaciğer dokusunda Mallory cisimleri görülmez?** (Eylül 2011)

   A) Kronik Hepatit B
   B) Alkolik karaciğer hastalığı
   C) Nonalkolik steatohepatit
   D) Wilson hastalığı
   E) α1 -antitripsin eksikliği

Doğru cevap: A

6-7. soruların açıklamasına bakınız

Patolojinin diğer zor sorusudur. Herkes Mallory cisimlerinin alkolik karaciğer hastalığında görüldüğünü bilir. Peki sadece alkolik karaciğerde mi görülür???

Viral hepatitlerde hücre ölümü apoptoz yoluyla gerçekleştiği için hücre sitoplazmasında dejenere sitokeratin proteini birikmez.

ÖNEMLİ BİLGİ

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

- Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, **alkol almayan kişilerde** meydana gelen yağlı karaciğer ve yağlı karaciğer hastalığıdır.
- **Steatoz** (karaciğerde yağlanma) şeklinde ya da **nonalkolik steatohepatit** şeklinde görülür.
- Amerika'da kronik karaciğer hastalığının en sık nedenidir.
- **Hepatosellüler kansere fibrozis olmadan neden olabilir.**
- Metabolik sendromla birliktedir **(insülin direnci, tip 2 diyabet, obezite, dislipidemi ve hipertansiyon).**
- **Kriptojenik sirozların** altından bu hastalık çıkar.
- Patolojik olarak alkolik karaciğer ile karşılaştırıldığında daha az Mallory-Denk cisimleri, daha fazla mononükleer infiltrasyon (nötrofil daha az) görülür.

Alkolik, Non-Alkolik Karaciğer Hastalığı İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler
1. **Mallory-Denk cisimlerinin içeriği...** Sitokeratin
2. **Mallory-Denk cisimciğinin izlendiği karaciğer hastalıkları hangileridir...** Alkolik hepatit,primer biliyer siroz, kronik kolestatik sendromlar, Wilson hastalığı, hepatosellüler karsinom, Alfa-1 antitripsin eksikliği, alkol dışı karaciğer yağlanması, amiodaron kullanımı
3. **Non-Alkolik yağlı karaciğer hastalığı nedenleri...** İnsülin direnci, tip 2 diyabet, obezite, dislipidemi ve hipertansiyon
4. **Non-Alkolik yağlı karaciğer ile alkolik karaciğer hastalığının farkları...** Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında daha az mallory- denk cisimleri, daha fazla mononükleer infiltrasyon (nötrofil daha az) vardır.
5. **Kriptojenik sirozların altından en sık çıkan hastalık...** Alkol dışı karaciğer yağlanması
6. **Alkol dışı karaciğer yağlanmasının komplikasyonları...** Siroz, hepatoselüler kanser

METABOLİZMA HASTALIKLARI

1. Altmış yaşında diyabeti ve deride yaygın pigmentasyonu olan bir erkek hastada hepatomegali nedeniyle yapılan karaciğer biyopsisinde siroz ve hepatosit sitoplazmalarında yoğun demir birikimi saptanmıştır.

   Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2010)

   A) Wilson hastalığı
   B) Hemakromatozis
   C) α1- antitripsin eksikliği
   D) Steatohepatit
   E) Biliyer siroz

Doğru cevap: B

Patolojinin doğasına son derece uygun zorluk derecesine sahip (çok kolay), cevabı sorunun içinde zaten var olan bir soru...

Genetik Hemakromatozis:

- Demirin bağırsaktan fazla emilimi ile karakterizedir. En sık görülen geçiş formu, yetişkin dönemde ortaya çıkan, **HFE geninde bir mutasyon** ile karakterize **otozomal resesif geçiştir.**
- Demir erken yaşlardan itibaren birikse de semptomların ortaya çıkışı ancak **6-7. dekadda** görülür.
- En sık tuttuğu organ **karaciğerdir.** Birikim karaciğerde periportal hepatositlerde başlar, zamanla tüm lobüle yayılır. Kupffer hücreleri ve safra epitelinde de pigment izlenir. Biriken pigment hemosiderindir.

- **Demir direkt hepatotoksiktir. İnflamasyonu uyarmaz.** Yavaş yavaş fibroz septalar gelişir. Sonuçta karaciğer de koyu renkte görünüm ve **mikronodüler siroz** izlenir.
- Hemakromatozisin klinik tablosu:
  1) **Mikronodüler siroz (% 100)**
  2) **Pankreatik fbrozis nedeniyle diyabet (% 75-80)**
  3) **Deri pigmentasyonu (bronz diyabet) (% 75-80)**
  4) Artrit (akut sinovit)
  5) **Restriktif kardiyomiyopati**
  6) Testiküler atrofi
- Siroz olmasına ragmen karakteristik bulgu **hepatomegalidir.**
- Demir **Prusya mavisi** ile boyanır.
- **Erişkinlerde kanserleşme oranı en yüksek sirozdur.**

Wilson hastalığı, otozomal resesif geçen dokularda **bakır** birikimi ile karakterize bir metabolik hastalıktır. En sık biriktiği organlar **karaciğer, beyin ve göz** başta olmak üzere pek çok organa birikir.Çocukluk çağının başta gelen siroz nedenlerindendir.

α1 antitripsin; proteaz inhibitörüdür. α1 antitripsin proteazları, özellikle **nötrofil elastazı** inhibe eder. Eksikliğinde nötrofil elastazın engellenememesine bağlı tipik olarak **pulmoner amfizem** oluşur.

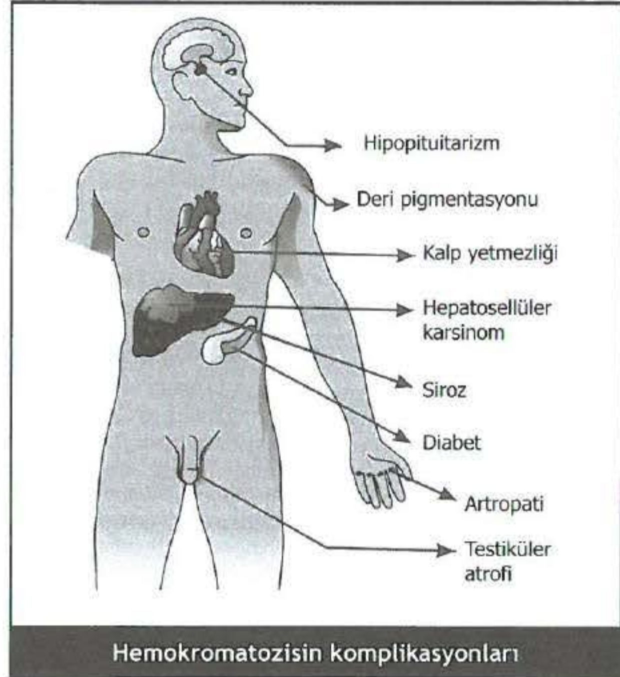
Steatohepatit, hepatositlerde yağlanma, Mallory cisimcikleri, nötrofil infiltrasyonu ve fibrozis ile karakterize alkolik karaciğer hastalığıdır.

Biliyer siroz ise **safra stazına sekonder** olarak gelişen, **nötrofil** infiltrasyonuyla başlayan nekrozun **fibrozise** gidişi ile karakterize bir tablodur.

- **Mikronodüler sirozun nedenleri nelerdir...** **Biliyer siroz, Hemakromatozis,** Wilson Hastalığı, Budd Chiari sendromu
- **Genetik hemakromatoziste demir karaciğerde nerede birikir...** Özellikle periportal bölgedeki hepatositlerde
- **Siroz olmasına rağmen hepatomegalinin görüldüğü karaciğer hastalığı hangisidir...** Genetik Hemakromatozis
- **Erişkinde kanserleşme oranı en yüksek siroz nedeni hangisidir...** Genetik hemakromatozis

Dokularda biriken maddeleri gösteren boyalar

Glikojen	PAS
• Demir	• Prusya mavisi
• Melanin	• Masson Fontana
• Amiloid	• Kongo Red
• Yağ	• Sudan- Oil red
• Müsin	• Alcian-Blue, PAS
• Bakır	• Orsein, Rodamin
• Kollojen-kas	• Masson trikrom



Hemokromatozisin komplikasyonları

2. **Aşağıdaki siroz tiplerinden hangisinde hepatoselüler karsinom gelişme riski <u>en yüksektir</u>?** (Nisan 88)

   A) Alkolik
   B) Hemakromatozis
   C) Biliyer
   D) Kardiyak
   E) Wilson

Doğru cevap: B

Erişkinlerde kanserleşme riski en yüksek siroz hemakromatozis, çocuklarda tirozinemidir.

Biliyer siroz ve **Wilson hastalığı**na bağlı siroz ise nadiren malingleşirler.

3. **Aşağıdaki durumların hangisinde insanda primer hepatoselüler karsinom gelişme olasılığı <u>en yüksektir</u>?** (Eylül 2006)

   A) Wilson hastalığı
   B) Sigara kullanımı
   C) Androjenik steroid kullanımı
   D) Herediter tirozinemi
   E) Primer biliyer siroz

Doğru cevap: D

Hepatoselüler karsinom gelişiminde en yüksek ve en düşük riskli sirozların neler olduğunu bilmek zorundayız.

Herediter tirozinemi, çocukluk çağında hepatoselüler karsinom gelişme riskini en fazla arttıran hastalıktır. Erişkinlerde ise genetik hemakromatozistir.

Biliyer siroz ve **Wilson hastalığı**na bağlı siroz ise nadiren malingleşirler.

4. Wilson hastalığında dokuda biriken maddeyi belirlemede aşağıdaki histokimsayal boyalardan hangisi kullanılır? (Eylül 2016 Orijinal)

A) Kristal viyole **B)** Prusya mavisi
C) Rodanin **D)** Alsiyen mavisi
E) Metilen mavisi

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdakilerden hangisi 13. kromozomda yer alan ATP7B geninde mutasyon sonucu ortaya çıkan otozomal resesif geçişli hastalıktır?** (Eylül 2016 BENZERİ)
>
> A) Wilson
> B) Hemakromatozis
> C) Alfa1-antitripsin eksikliği
> D) Reye sendromu
> E) Von-Meyenburg hastalığı
>
> ***Doğru cevap: A***

Karaciğerin doğumsal metabolik hastalıklarından Wilson hastalığı ile ilgili kolay ve kısmen ezbere dayalı bir sorudur. Aslında soru iki aşamalı yani önce Wilson hastalığında biriken maddenin bakır olduğunu, sonra da bakırı rodaminin boyadığını bilmek gerekiyor. Birikimle giden böyle hastalıkların tanı aşamaları klinik ve patolojik özellikleri kadar önemlidir.

Wilson hastalığı:

- **Bakırın karaciğer, beyin ve göz** başta olmak üzere pek çok organda birikimiyle karakterize otozomal resesif bir bozukluğudur.
- Hastalarda bakırın **serüloplazmin** halinde veya safrayla karaciğerden atılımı bozuktur. Dolayısıyla bakır ön planda **karaciğerde** birikir. Ayrıca **beyin, kornea,** böbrek, kemik, eklem ve paratiroidlerde de birikebilir.
- Serüloplazmin seviyeleri düşüktür. İdrar bakır atılımı, karaciğer bakırı artar.
- Genetik defekt **13. kromozomda ATP7B** geninde mutasyondur. Sonuçta bakır seruloplazmin oluşturmaz ya da safraya atılamaz. (ATP7A geninde mutasyon Menkes hastalığında görülür).
- **Morfoloji:**
  - Yağlı değişiklik (viral hepatitle mikroskopisi aynı ama viral hepatitte yağlanma yok).
  - Fokal nekrozlar
  - Akut ve kronik hepatit
  - Mallory-Denk cisimleri
  - Masif nekroz
  - Siroz
- **Tanı:**
  - **Rodamin bakırı, orsein bakır ile ilişkili proteini boyar.**
- **Klinik:**
  - **Beyin:** Bazal ganglionlar, özellikle de putamen etkilenir. Atrofi ve kavitasyon görülür (Parkinson benzeri tablo, psikoz).
  - **Göz:** Kornea limbusunda bakır birikimiyle karakterize (limbusun descemet membranında) Kayser - **Fleischer halkası izlenir** (Hepatolentiküler dejenerasyon); takiben sunflower (ayçiçeği) tipinde katarakt gelişir.
  - **Altı yaştan önce pek bulgu görülmez.**
  - **En sık klinik karşılaşma akut ve kronik karaciğer hastalığı formundadır.**

Hemakromatozis, HFE gen muatsyonu ile meydana gelen otozomal resesif (OR) bir hastalıktır.

Alfa1-antitripsin eksikliği, 14. kromozomda bulunan AAT genindeki mutasyona meydana gelen OR geçişli bir hastalıktır.

Reye sendromu, karaciğerde difüz mikroveziküler yağlanma ile karakterizedir.

Von-Meyenburg kompleksi, karaciğerde bulunan intrahepatik safra kanallarının mikrohamartomlarıdır.

Kristal viyole, gram boyamada kullanılan, asıl amacı gram pozitif bakterileri bulmak olan mor renkli boyadır.

Prusya mavisi, dıkularda biriken pigmentin demir içerdiğini göstermek için kullanılır.

Alsiyen mavisi, müsini boyamak için kullanılır.

Metilen mavisi, klinik laboratuvarlarda, bakteri ya da parazit morfolojilerinin tanımlanması, kapsül şişme testinin değerlendirilmesi gibi çeşitli amaçlarla kullanılan basit bir boyama yöntemidir.

Dokularda biriken maddeleri gösteren boyalar

Glikojen	PAS
• Demir	• Prusya mavisi
• Melanin	• Masson Fontana
• Amiloid	• Kongo Red
• Yağ	• Sudan- Oil red
• Müsin	• Alcian-Blue, PAS
• Bakır	• Orsein, Rodamin
• Kollojen-kas	• Masson trikrom

5. İki yaşındaki kız çocuk sarılık nedeniyle getiriliyor. Karaciğer biyopsisinde fibrozis ve periportal hepatositlerde PAS pozitif globüller görülüyor.

Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2014 Orijinal)

A) Wilson hastalığı
B) Herediter hemokromatozis
C) Kistik fibrozis
D) Caroli hastalığı
E) Alfa- 1 antitripsin eksikliği

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisi 14. kromozomda bulunan AAT genindeki mutasyonlarla meydana gelen otozomal resesif geçişli karaciğer hastalığıdır? (Eylül 2014 BENZERİ)

A) Ekstrahepatik biliyer atrezi
B) Hepatoblastom
C) Hepatoselüler adenom
D) Reye sendromu
E) Alfa1 antitripsin eksikliği

Doğru cevap: E

Alfa-1 antitripsin eksikliği, çok spesifik bir tanı kriterine sahip olması nedeniyle sık sık spot soru olarak sorulur.

- **Alfa-1 antitripsin eksikliği:** Normalde alfa-1 antitripsin karaciğerden sentezlenen vücudu proteolitik enzimlere karşı koruyan elastaz inhibitörüdür. Hatalı formları sentezlenirse bu formlar karaciğerde birikir ve kana verilemez. Bu formlar biyopside PAS (+) birikim olarak görülür. Diastaz ile PAS (+) liği solmaz. Bu hastalarda panasiner amfizem, neonatal hepatit ve siroz gibi komplikasyonlar görülebilir.
- **Wilson hastalığı:** En erken 6 yaş civarında bulgu verir. ATP 7B gen bozukluğu ile karakterizedir. Seruloplazmin eksik olduğu için bakır ağırlıklı olarak karaciğerde birikir. Karaciğerde yağlanma, fibrozis ve mallory cisimleri görülür.
- **Herediter hemokromatozis:** Neonatal formunda intrauterin dönemde karaciğer başta olmak üzere organlarda demir birikir. HFE geni ve hepcidin proteini bozuktur. Karaciğerde demir birikir.
- **Kistik fibrozis:** Klor kanalları bozuk olduğu için iç organ salgıları visköz kıvamdadır. İleri dönemde duktuslar skarla tıkanır ve asinüsler atrofiye gider.
- **Caroli hastalığı:** İntrahepatik safra kanallarının konjenital dilatasyonudur.
- **Ekstrahepatik biliyer atrezi:** Özellikle yenidoğanlarda neonatal hepatit etkenidir. Biliyer obstrüksiyon vardır ve ultrasonda safra kesesi izlenemez. Kazai operasyonu uygulanmazsa biliyer siroza ilerleyebilir.
- **Hepatoblastom:** Çocukluk çağında en sık görülen malign primer karaciğer tümörüdür. Alfa fetoprotein yüksekliği ile karakterizedir.
- **Hepatoselüler adenom:** Oral kontraseptif kullanan kadınlarda görülebilen, ilaç kullanımı bırakıldığında gerileyebilen, subkapsüler lezyonlarda rüptür ve intraabdominal kanamaya neden olabilen bnign karaciğer tümörüdür.
- **Reye sendromu:** Karaciğerde difüz mikroveziküler yağlanma ve hepatik ensefalopati tablosudur. Kesin etyolojisi tam bilinmemekle beraber viral hastalıklarda aspirin kullanımıyla ilişkisi bildirilmiştir.

a1 antitripsin eksikliği ile oluşan hastalıklar

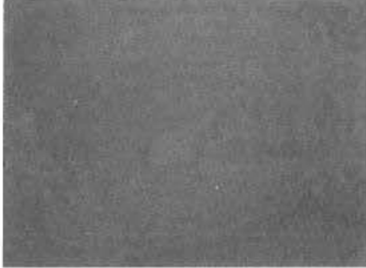
- Neonatal hepatit (en sık)
- Siroz
- Hepatosellüler Kanser
- Amfizem
- Kutanöz pannikülit
- Anevrizma
- Bronşiektazi
- Wegener granülomatozisi

Metabolizma Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Genetik hemokromatoziste demir karaciğerde nerede birikir...** Özellikle periportal bölgedeki hepatositlerde
2. **Hemokromatoziste demirin en çok biriktiği organ... karaciğer**
3. **Siroz olmasına rağmen hepatomegalinin görüldüğü karaciğer hastalıkları hangileridir...** Genetik hemokromatozis, primer biliyer siroz
4. **Erişkinde kanserleşme oranı en yüksek siroz nedeni hangisidir...**Genetik hemokromatozis
5. **Genetik hemokromatoziste en önemli mekanizma...** HFE gen mutasyonu (hepcidini kodlar)
6. **İnflamasyon olmadan sirozun tipik olduğu hastalık...** Hemokromatozis
7. **Hemokromatozisin tanısı nasıl konulur...** Genetik veya karaciğer biyopsisinde kuru demir ağırlığı ölçülerek
8. **ATP7B gen mutasyonunda oluşan hastalık...** Wilson
9. **Wilson hastalığında bakırın en çok biriktiği organ...**karaciğer
10. **Alfa-1 antitrpisin eksikliğinde en sık ortaya çıkan hastalık...** neonatal hepatit
11. **Alfa-1 antitrpisin eksikliğinde ortaya çıkan hastalıklar...** neonatal hepatit, siroz, hepatoselüler kanser, panasiner amfizem, anevrizma, pannikülit

İNTRAHEPATİK SAFRA YOLU HASTALIKLARI

1. Yorgunluk, kaşıntı ve sarılık şikâyetleriyle gelen hastanın karaciğer biyopsisinde, bir portal alandan elde edilen görüntü aşağıda verilmiştir.



Bu hastalıkla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Erkekler daha sık etkilenir.
B) Hastaların çoğunda antimitokondriyal antikor yüksek bulunur.
C) Hastaların çoğunda kolanjiyografide karakteristik bulgu saptanır.
D) Serum alkalen fosfataz değerleri genellikle yüksektir.
E) İnflamatuvar bağırsak hastalığı eşlik edebilir.

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıda verilen ifadelerden hangisi primer sklerozan kolanjit için yanlıştır?** (Nisan 2017 BENZERİ)
>
> A) Ülseratif bağırsak hastalıklarına sıklıkla eşlik eder.
> B) Kolanjiyokarsinom için risk faktörüdür.
> C) Orta yaş erkeklerde daha sık görülür.
> D) Safra duktuslar çevresinde karakteristik konsantrik duvar kalınlaşmasına neden olur.
> E) Mitokondriyal antijenlere karşı gelişen antikorlar bulunur.
>
> ***Doğru cevap: E***

Tıkanma sarılığı dışında herhangi bir veri verilmeyen primer sklerozan kolanjitin histopatolojisini bilip bilmediğimizi ve bunu Hematoksilen & Eozin preparatta tanıyıp tanıyamayacağımızı ölçen ancak seçeneklerden yapılabilecek bir soru. B seçeneği hariç tüm seçenekler primer sklerozan kolanjitin özellikleri.

Antimitokondriyal antikor ise primer biliyer sirozda yüksektir.

Primer Sklerozan Kolanjit (PSK):

- İntrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarında inflamasyon, segmental fibrozis ve yer yer genişleme ile seyreden otoimmün kolanjiyopatidir.
- ERCP'de boncuklanma (baryum boncukları) görülmesi tipiktir.
- Anti SMA, ANA, RF ve p-ANCA (+)'tir.
- PSK sıklıkla inflamatuvar bağırsak hastalığı (ülseratif kolit) ile birlikte görülür.
- Orta yaşlarda ve erkeklerde daha sıktır.
- Kolanjiyokarsinom riski artmıştır (%10-15 olguda).
- Histopatoloji:
  - Portal alanlarda soğan kabuğu tarzında periduktal fibrozis
  - Safra kanallarında obliterasyon
  - Arada kalan safra kanallarında yer yer genişleme.
  - Sonuçta biliyer siroz gelişir.

Primer biliyer siroz ile Primer sklerozan kolanjit ortak özellikleri:

- Konjuge hiperbilirubinemi,
- Serum alkalen fosfatazında, safra asitlerinde ve kolesterolde yükseklik
- Kaşıntı, sarılık, siyah idrar, açık renk dışkı, hepatosplenomegali

2. **Aşağıdakilerden hangisi intra ve ekstrahepatik safra yollarında genişleme ve yer yer fibrozisle karakterize, ayrıca barsağın inflamatuvar hastalıklarıyla birliktelik gösteren bir hastalıktır?** (Nisan 99)

A) Primer Biliyer siroz **B)** Sekonder Biliyer siroz
C) Primer sklerozan kolanjit **D)** Hepatik siroz
E) Alagille sendromu

Doğru cevap: C

1. sorunun açıklamasına bakınız

Primer biliyer siroza da bir takım hastalıklar eşlik edebilir. Bunlar; **Hashimoto tiroiditi ve Sjögren sendromudur.**

Sekonder biliyer siroz ise, isminden de anlaşılacağı gibi safra taşları, darlıklar safra kanalları ve pankreas başı kanserleri ve genişlemiş lenf nodüllerinin ya da abdominal kitlelerin intra ve ekstra hepatik safra kanallarına yaptığı basıya sekonder olarak ortaya çıkar.

Hepatik siroz, karaciğer parankiminin yıkımı ve kollajenizasyonu ile karakterize son dönem karaciğer yetmezliğidir.

Alagille sendromu:İntrahepatik safra kanalları doğumsal olarak eksiktir.Hepatosellüler kanser gelişebilir.

3. **Aşağıdaki hastalıklardan hangisi sıklıkla iltihabi bağırsak hastalıklarına eşlik eder ve safra kanallarında fibrozis ve lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir?** (Eylül 2008)

A) Primer biliyer siroz
B) Peliozis hepatis
C) Konjenital hepatik fibrozis
D) Budd-Chiari sendromu
E) Primer sklerozan kolanjit

Doğru cevap: E

1. sorunun açıklamasına bakınız

Primer biliyer siroz, orta yaş kadınlarda görülen **orta boy** safra kanallarına karşı **otoantikorların** neden olduğu bir hastalıktır.

Peliozis hepatis, anabolik bir steroid olan danazol kullanılmasına bağlı meydana gelen **sinüzoid dilatasyonudur**.

Konjenital hepatik fibrozis, OR polikistik böbreğe eşlik eden bir karaciğer hastalığıdır.

Budd-Chiari sendromu, hiperkoagülabilite durumlarında **hepatik venin tıkanmasıdır**.

- Primer biliyer siroz ve primer sklerozan kolanjit **otoimmün kolanjiyopati** olarak adlandırılır
- Caroli hastalığı, Von meyenburg kompleksi, biliyer kist ve konjenital hepatik fibrozis **fibropolikistik karaciğer hastalığı** olarak adlandırılır. Fibropolikistik karaciğer hastalığında kolanjiyokarsinom riski artmıştır.

4. Aşağıdaki karaciğer hastalıklarından hangisi, karakteristik olarak hem intrahepatik hem de ekstrahepatik safra yollarını tutabilir? (Eylül 2015 Orijinal)

A) Primer biliyer siroz
B) İdyopatik duktopeni
C) Konjenital hepatik fibrozis
D) Primer sklerozan kolanjit
E) Alagille sendromu

Doğru cevap: D

Hangi karaciğer hastalığının hangi safra yollarını tuttuğunu sorgulayan bir soru.

- **Primer sklerozan kolanjit:** İntra ve ekstrahepatik safra kanallarını tutan, inflamatuvar barsak hastalıklarına sekonder gelişebilen, ERCP'de tesbihlenme görüntüsü ve biyopside soğan zarı manzarasının görüldüğü safta yolu hastalığıdır.
- **Primer biliyer siroz:** İntrahepatik küçük ve orta boy safra kanallarını tutan bir hastalıktır. Otoimmün olarak oluşan fibrozis ile safra yolları daralır. AMA (+)'liği ve biyopside granülomların görülmesi tipiktir.
- **Konjenital hepatik fibrozis:** İntrahepatik, düzensiz fibrotik bantlarla karakterize, safra yollarının fibrotik dokuya gömülü olduğu ve ana biliyer sistem ile devam etmediği bir hastalıktır.
- **İdiopatik duktopeni:** İdiopatik olan, intrahepatik safra kanallarının %50'den fazla azalması ile karakterize bir hastalıktır.
- **Alagille sendromu:** İntrahepatik safra kanalları doğumsal olarak eksiktir.Hepatosellüler kanser gelişebilir.
- **Caroli hastalığı:** İntrahepatik safra duktuslarının segmantal dilatasyonudur. Kolanjiokarsinom riski artmıştır.
- **Polikistik karciğer hastalığı:** Karaciğerde multipl diffüz kistlerin varlığıdır. Erişkin (OD) polikistik böbrek hastalığına eşlik edebilir.

5.

I. Küçük ve orta çaplı intrahepatik safra kanallarını etkiler.
II. Sıklıkla orta yaş erkeklerde görülür.
III. Genellikle serum AMA (antimitokondriyal antikor) pozitifliği saptanır.

Primer biliyer sirozla ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız III
D) I ve II
E) I ve III

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Orta yaş kadınlarda daha sık görülen, küçük ve orta safra yollarınakarşıotoimmünreaksiyonsonucuoluşanvegranülom ile karakterize safra yolu hastalığı aşağıdakilerden hangisidir? (Ağustos 2017 BENZERİ)

A) Primer biliyer siroz
B) Sekonder biliyer siroz
C) Primer sklerozan kolanjit
D) Caroli hastalığı
E) Alagille sendromu

Doğru cevap: A

Safra yolu hastalıklarının önemli patolojik bulguları, otoimmün olup olmadıkları ve hangi safra kanalını tuttukları bilinmelidir.

Primer Biliyer Siroz

- Orta yaş kadınlarda görülür.
- İntrahepatik safra kanalı yıkımı, portal inflamasyon ve skarlaşma ve siroz, karaciğer yetmezliği gelişir.
- %95 hastada antimitokondriyal antikorlar pozitiftir (mitokondriyal purivat dehidrogenaza karşı).
- Otoimmündür.
- En çok birliktelik gösterdiği hastalıklar sırasıyla Sjögren sendromu, tiroid hastalığı ve sklerodermadır.
- Ana histolojik bulgusu küçük ve orta boy safra kanallarında non-süpüratif, granülomatöz yıkımdır.
- Biyopside portal alanda granülomlar tipiktir.
- Mallory-Denk cisimleri görülebilir
- Siroz olmasına rağmen kliniği hepatomegalidir.
- Hepatoselüler karsinom riski düşük olan bir sirozdur.

Sekonder Biliyer Siroz

- Safra yollarının otoimmün olmayan organik bir nedenle tıkanmasına sekonder oluşur
- En sık nedeni kolelitiyazistir.

Primer Sklerozan Kolanjit

- İntra ve ekstrahepatik safra yollarını tutar
- Erkeklerde sık görülür
- Biyopside soğan kabuğu manzarası vardır

- Ülseratif kolit eşlik eder
- ANCA(+) olabilir
- Kolanjiyokarsinom gelişebilir
- ERCP'de boncuk gibi segmenter genişleme ve daralmalar görülür

Caroli Hastalığı

- İntrahepatik safra yollarının segmenter genişlemesidir
- Kolanjiyokarsinom riski artar

Alagille sendromu

- İntrahepatik safra yollarının yokluğudur
- Değişik yüz görünümleri, vertebral ve kardiyovasküler anomaliler eşlik edebilir.
- Hepatosellüler kanser gelişebilir.

ÖZET

- **Primer biliyer siroz:** İntrahepatik küçük ve orta boy safra kanallarını tutan bir hastalıktır. Otoimmün olarak oluşan fibrozis ile safra yolları daralır. AMA (+)'liği ve biyopside granülomların görülmesi tipiktir. Sıklıkla Sjögren sendromu ile birliktedir.
- **Otoimmün kolanjiyopati:** Otoimmün kökenli olan primer biliyer siroz ve primer sklerozan kolanjit otoimmün kolanjiyopati olarak adlandırılmaktadır.
- **Konjenital hepatik fibrozis:** İntrahepatik, düzensiz fibrotik bantlarla karakterize, safra yollarının fibrotik dokuya gömülü olduğu ve ana biliyer sistem ile devam etmediği bir hastalıktır.
- **Sekonder biliyer siroz:** Safra akımının önünde bir engel olması ile meydana gelen biliyer siroz tipidir. Tıknıklık için en sık neden safra taşlarıdır.
- **Wilson hastalığı:** En erken 6 yaş civarında bulgu verir. ATP 7B gen bozukluğu ile karakterizedir. Seruloplazmin eksik olduğu için bakır ağırlıklı olarak karaciğerde birikir. Karaciğerde yağlanma, fibrozis ve mallory cisimleri görülür.
- **Herediter hemokromatozis:** Neonatal formunda intrauterin dönemde karaciğer başta olmak üzere organlarda demir birikir. HFE geni ve hepcidin proteini bozuktur. Karaciğerde demir birikir.
- **Kistik fibrozis:** Klor kanalları bozuk olduğu için iç organ salgıları visköz kıvamdadır. İleri dönemde duktuslar skarla tıkanır ve asinüsler atrofiye gider.
- **Caroli hastalığı:** İntrahepatik safra kanallarının konjenital dilatasyonudur.
- **Kriptojenik siroz:** Alkol dışıda görülen karaciğer yağlanmalarının bir komplikasyonudur.
- **Caroli hastalığı:** İntrahepatik safra kanallarının segmental dilatasyonudur ve kolanjiyokarsinom riskini artırır.
- **Sklerozan kolanjit:** Orta yaş erkeklerde, ülseratif kolit ile sıklıkla birlikte görülen, safra duktus çevresinde konsantrik fibrozis (soğan zarı bulgusu) ile karakterize ve kolanjiyoselüler karsinom riskini artıran bir hastalıktır.
- **Von Meyenburg Hastalığı:** Karaciğerin safra duktuslarının mikrohamartomlarıdır. Radyolojik olarak metastatik tümörlerle karışır.

İntrahepatik Safra Yolu Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Sekonder biliyer sirozun en sık nedeni hangisidir...** Ekstrahepatik kolelitiazis
2. **Otoimmün kolanjiyopatiler nelerdir...** Primer biliyer siroz ve Primer sklerozan kolanjit
3. **Safra yollarında granülom ile karakterize, intrahepatik küçük-orta boy safra kanallarının tutulduğu hastalık...** Primer biliyer siroz
4. **Primer biliyer siroza en sık eşlik eden otoimmün hastalık...** Sjögren
5. **Safra yollarında soğan kabuğu banzarasının tipik olduğu, ANCA (+) hastalık...** Primer sklerozan kolanjit
6. **OD polikistik böbrek hastalığına en sık eşlik eden karaciğer hastalığı...** Polikistik karaciğer hastalığı
7. **İntrahepatik safra yollarının segmenter dilatasyonu ile karakterize olan, kolanjiokarsinom riskinin arttığı karaciğer anomalisi hangisidir...** Caroli hastalığı
8. **İntrahepatik safra kanallarının doğumsal eksikliğiyle karakterize olan, beraberinde vertebral ve kardiyovasküler anomalilerin izlendiği karaciğer anomalisi...** Alagille sendromu
9. **Fibropolikistik karaciğer hastalıkları...** Caroli hastalığı, Von meyenburg kompleksi, biliyer kist ve konjenital hepatik fibrozis
10. **Fibropolikistik karaciğer hastalığında sıklığı artan karaciğer malignitesi...**kolanjiokarsinom

DOĞUMSAL SAFRA KANAL ANOMALİLERİ

1. Karın ameliyatı sırasında karaciğer yüzeyinde metastatik tümör görünümü veren, milimetrik boyutlarda beyaz nodüler alanlar tesadüfen fark ediliyor. Histolojik olarak portal alan içinde veya yakınında fibröz bir stromada sayıca artmış dilate ve düzensiz duktuslar görülüyor.

Bu hastada aşağıdakilerden hangisi öncelikle düşünülmelidir? (Eylül 2013 Orijinal)

A) Caroli hastalığı
B) Polikistik karaciğer hastalığı
C) Von Mayenburg kompleksi
D) Alagille sendromu
E) Konjenital hepatik fibrozis

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdakilerden hangisi multipl odaklı olabilen, metastatik karaciğer kanserleriyle karışabilen safra duktuslarının mikrohamartomuna verilen isimdir?** (Eylül 2013 BENZERİ)
>
> A) Polikistik karaciğer
> B) Alagille sendromu
> C) Von Mayenburg kompleksi
> D) Caroli hastalığı
> E) Fokal nodüler hiperplazi
>
> ***Doğru cevap: C***

Konjenital safra kanal anomalileri, hem terminolojik tanımı hem de klinik özellikleri ile çok sık sorulan bir konudur.

Von Meyenburg kompleksi: Özellikle radyolojik olarak metastazlarla karışması nedeniyle önemli olan bu lezyon, portal alanlarda fibröz stroma ile çevrili dilate düzensiz duktuslar içeren safra duktus mikrohamartomlarıdır.

Polikistik karaciğer hastalığı: OD kalıtılan bu hastalık yine OD kalıtılan polikistik böbrek hastalığı ile birlikteliği önemli özelliğidir. Karaciğerde multipl diffüz kistler vardır.

Alagille sendromu: Doğumdan itibaren her 10 intrahepatik safra kanalından 6'sının olmamasıdır. Sendroma vertebra anomalileri, değişik yüz görünümü, kardiak anomaliler gibi ek komponentler eşlik edebilir. Hepatosellüler kanser riski taşır. OD geçer.

Caroli hastalığı: İntrahepatik safra duktuslarının segmental dilatasyonudur. Bu hastalıkta Alagille sendromunun aksine kolanjiosellüler karsinom riski artmıştır.

Fokal nodüler hiperplazi: Karaciğerde ortasında yıldız şeklinde santral skar içeren bir rejenerasyon tipidir. Neoplastik bir lezyon değildir. Malignleşmez. Oral kontraseptif ve anabolik streroid kullanımı ile ilişkilidir.

Konjenital hepatik fibrozis: Karaciğerin fibrotik düzensiz portal alanlar içerdiği, fibrozis ve düzensiz adalara bölünmüş karaciğer tablosudur. Böbrek lezyonları eşlik edebilir. Bunlardan en sık medüller tubuler ektazi ve toplayıcı kanallarda dilatasyon izlenirken çocuk (OR) polikistik böbrek hastalığına eşlik eder. Nadirde olsa kolanjiyokarsinom riski vardır. Major ölüm nedeni böbrek yetmezliği ve kontrol edilemeyen kanamalardır.

"Safra Kanalı Anomalileri" başlıklı şekile bakınız.

DOLAŞIM BOZUKLUKLARI

1. **Aşağıdaki organları hangisinde venöz konjesyonda Gamma-Gandy nodülleri izlenir?** (Nisan 2001)

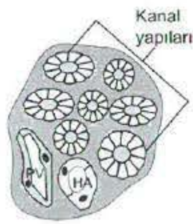
   A) Lenf nodu **B)** Dalak
   C) Karaciğer **D)** Kemik iliği
   E) Timus

Doğru cevap: B

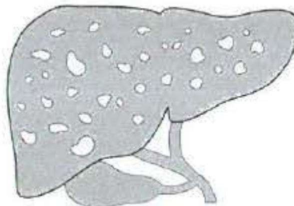
Vasküler hastalıklar konusunda karaciğerden nadiren soru çıkar, bu nedenle çok önemli terminlojileri bilmek gerekir.

Siroz gibi venöz konjesyona yol açan durumlarda eski ve yeni dalaktaki mikro kanama odaklarında histiyositler içinde **hemosiderin** birikimi izlenir. Bu odaklar zamanla organize olarak fibrozis, kalsiyum ve demir birikimi içeren odaklar oluştururlar. Buna **Gamma-Gandy nodülleri** adı verilir. Gamma-Gandy nodülleri, **dalakta hemosiderin birikimleri** sonucu meydana gelir.

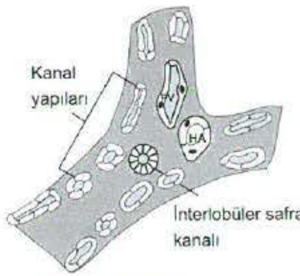
Howell Jolly cisimciği, splenektomi geçirmiş hastalardaki **nükleer kalıntı**lara verilen addır. Splenik pulpa basıncı portal ven basıncını yansıtır.



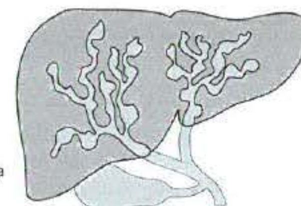
Von Meyenburg Kompleksi



Polikistik Karaciğer Hastalığı



Konjenital Hepatik Fibroz



Caroli Hastalığı

KALITIM

Sporadik	OD	OR	OR

POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİ

OD Polikistik böbrek hastalığı	+	+ + +	+	+
OR Polikistik böbrek hastalığı	-	-	+ + +	+

Safra Kanalı Anomalileri

ÖZET: GEBELİK KARACİĞERİ

- **Gebeliğin akut yağlı karaciğeri:**
  - Karaciğer enzim yüksekliğinden karaciğer yetmezliği ve ölüme kadar gidebilen bir hastalıktır.
  - **3. trimesterde** ortaya çıkar. Kanama, kusma, sarılık izlenebilir.
  - Mikroskobide **mikroveziküler yağlanma** vardır.
  - **Tedavisi doğumdur.**
  - Patogenezi bilinmemekle birlikte **mitokondriyal uzun zincir 3 hidroksiaçil koenzim A dehidrojenaz enzim disfonksiyonu** düşünülmektedir. Uzun zincir 3 hidroksi açil fetüs ve plasenta tarafından üretilir ancak anne karaciğerinde metabolize olur. Bu yüzde fetusta anomali beklenmez.
- **Gebeliğin intrahepatik kolestazı:**
  - Gebeliğin 3. trimesterinde kaşıntı, idrar renginde koyulaşma daha çok konjuge bilürübin artışı (5 mg/dL) ve hafif artmış ALP ile karakterize bir hastalıktır.
  - Genellikle benign bir durumdur ancak annede safra taşı, malabsorbsiyon ortaya çıkabilir. Fetüste ise fetal distress, prematürite riski de artar. Gebenin en sık şikayeti kaşıntıdır.
- **Preeklampsi:**
  - Gebeliklerin %3-5'inde görülebilen, hipertansiyon, proteinüri, periferik ödem, pıhtılaşma anormallikleri ve değişken derecelerde dissemine intravasküler koagülasyon tablolarından oluşur. Hiperrefleksler ve konvülsiyon eklenirse **eklampsi** adını alır.
  - Subklinik hepatik hastalık preeklampsinin başlangıcı olabilir. Burada **hemoliz, elevated liver enzymes, low platelled (HELLP)** sendromunun bir parçası olabilir.

2. **Aşağıdakilerden hangisi gebelik sırasında görülen ve HELLP sendromunun eşlik ettiği bir hastalıktır?** (Eylül 2013 Orijinal)

   A) Preeklampsi
   B) Gebeliğin intrahepatik kolestazı
   C) Gebeliğin akut yağlı karaciğeri
   D) Peliozis hepatis
   E) Fokal nodüler hiperplazi

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdakilerden hangisi gebede hipertansiyon, proteinüri ve ödem ile karakterizedir?** (Eylül 2013 BENZERİ)
>
> A) Preeklampsi
> B) Hepatoselüler adenom
> C) Gebeliğin akut yağlı karaciğeri
> D) Sinüzoidal tıkanma sendromu
> E) Hepatik ven trombozu
>
> ***Doğru cevap: A***

Başta gebelik olmak üzere özel durumlarda görülen karaciğer lezyonlarını detay bir şekilde sorgulayan soru.

Preeklampsi: Gebeliklerin %3-5'inde görülebilen, hipertansiyon, proteinüri, periferik ödem, pıhtılaşma anormallikleri ve değişken derecelerde dissemine intravasküler koagulasyon tablolarından oluşur. Hiperrefleksler ve konvülzüyon eklenirse eklampsi adını alır. Subklinik hepatik hastalık preeklampsinin başlangıcı olabilir. Burada hemoliz, elevated liver enzymes, low platelled (HELLP) sendromunun bir parçası olabilir.

Gebeliğin intrahepatik kolestazı: Gebeliğin 3. trimesterinde kaşıntı, israr renginde koyulaşma daha çok konjuge bilürübin artışı (5mg/dl) ve hafif artmış ALP ile karakterize bir hastalıktır. Genellikle benign bir durumdur ancak annede safra taşı, malabsorbsiyon ortaya çıkabilir. Fetüste ise fetal distress, prematurite riski de artar. Gebenin en sık şikayeti kaşıntıdır.

Gebeliğin akut yağlı karaciğeri: Karaciğer enzim yüksekliğinden karaciğer yetmezliği ve ölüme kadar gidebilen bir hastalıktır. 3 trimesterde ortaya çıkar. Kanama, kusma, sarılık izlenebilir. Mikroskobide mikroveziküler yağlanma vardır. Tedavisi doğumdur. Patogenezi bilinmemekle birlikte mitokondriyal uzun zincir 3 hidroksiaçil koenzim A dehidrojenaz enzim disfonksiyonu düşünülmektedir. Uzun zincir 3 hidroksi açil fetüs ve plasenta tarafından üretilir ancak anne karaciğerinde metabolize olur. Bu yüzde fetusta anomali beklenmez.

Peliozis hepatitis: Patogenezi tam olarak bilinmeyen karaciğerdeki sinüzoidal dilatasyondur. Anabolik steroidler, kanserler, AİDS, TBC, transplantasyon sonrası, nadiren oral kontraseptif ve danazol kullanımı sonrası görülebilir.

Fokal nodüler hiperplazi: Karaciğerde ortasında yıldız şeklinde santral skar içeren bir rejenerasyon tipidir. Neoplastik bir lezyon değildir. Malignleşmez. Oral kontraseptif ve anabolik streroid kullanımı ile ilişkilidir.

Hepatoselüler adenom: Oral kontraseptif kullanan kadınlarda görülen, masif intraabdominal kanamalara neden olan bir tümördür. Nadiren malignleşebilirler.

Sinüzoidal tıkanma sendromu: Karaciğer sinüzoidlerinin kemoterapi-radyoterapiye sekonder fibrozis ile tıkanmasıdır. Özellikle kemik iliği transplantasyonunda görülür.

Hepatik ven trombozu: Hiperkoagülobilite durumlarında hepatik venin tıkanmasıdır.

Dolaşım Bozuklukları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Karaciğerin dolaşım bozuklukları...** Zahn infarktı, peliozis hepatis, Budd-chiari sendromu, senrtilobüler konjesyon, sinüzoidal tıkanma sendromu
2. **İntrahepatik portal ven dallarının tıkanmasına bağlı gelişen karaciğerin mavi-mor görünümüne verilen isim...** Zahn infarktı

KARACİĞER TÜMÖRLERİ

1. **Karaciğerin en sık görülen benign tümörü aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2015 Orijinal)

   A) Hemanjiyom
   B) Hepatoselüler adenom
   C) Lenfanjiyom
   D) Biliyer duktus adenomu
   E) Leiomiyom

Doğru cevap: A

Karaciğer tümörleri ile ilgili spot bilgileri bilmek zorundayız. Sık sorulurlar.

Kavernöz Hemanjiyom: Erişkinde en sık primer karaciğer tümörüdür. Benign karakterde olan hemanjiyomlar rüptür riskleri çok yüksek olmasa da iğne biyopsisi sonrası ciddi kanamaya yol açabilir.

Hepatoselüler Adenom: Oral kontraseptif ya da anabolik steroid kullanımı sonrası gelişebilirler. Rüptür riskleri yüksektir (kapsül altına yerleşim). Beta-catenin mutasyonu içerenler hepatoselüler karsinom geliştirebilirler.

Leiyomiyom: Düz kas kaynaklı benign tümördür.

Lenfanjiyom: Kistik boşluklarla döşeli lenfatik damarlardan oluşan benign tümördür.

Biliyer duktus adenomu: Safra kanallarından gelişen benign tümördür. Nadirdir.

Lipom, genellike cilt altına yerleşen sık görülen bir yumuşak doku tümörüdür.

Hepatosellüler adenom özellikle kadınlarda ve oral kontroseptifler ile ilişkilidir, ancak hemanjiyomlar kadar sık izlenmezler. Kanayabilirler. Özellikle beta-catenin muyasyonu içerenler malignleşebilirler.

Von meyenburg kompleksi karaciğerin hamartomları olup malignite ile karışır.

Fokal nodüler hiperplazi santralinde yıldıza benzeyen skar ile karakterize bir lezyondur.

Lenfanjiyom, lenf damarlarının benign tümörüdür, kavernöz tipi özellikle çocuklarda boyunda ya da koltuk altınca çıkar.

2. **Karaciğer'in en sık görülen benign tümörü aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 92)

   A) Fokal nodüler hiperplazi
   B) Lipom
   C) Adenom
   D) Hemanjiyom
   E) Kolanjiyokarsinom

Doğru cevap: D

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Karaciğerin **en sık** malign tümörü**metastatik** tümörlerdir. En sık **primer** malign tümör olarak **hepatoselüler karsinom** görülür.

Fokal nodüler hiperplazi santralinde yıldıza benzeyen skar ile karakterize bir lezyondur.

Lipom, genellike cilt altına yerleşen sık görülen bir yumuşak doku tümörüdür.

Hepatosellüler adenom özellikle kadınlarda ve oral kontroseptifler ile ilişkilidir, ancak hemanjiyomlar kadar sık izlenmezler. Kanayabilirler. Özellikle beta-catenin muyasyonu içerenler malignleşebilirler.

Kolanjiyoselüler karsinom, safra kanal epitelinden gelişen bir malign tümördür.

3. Yirmi altı yaşındaki erkek hasta, sağ üst kadran ağrısı nedeniyle başvuruyor. On yıldır vücut geliştirme sporu yaptığı ve bu dönemde anabolik steroid kullandığı öğrenilen hastanın hepatit belirteçleri negatif saptanıyor. Abdominal ultrasonografisinde karaciğerde 8 cm çaplı, düzgün sınırlı bir kitle izleniyor. Kitlenin histopatolojik incelemesinde, matür görünümde, bir-iki sıralı hepatosit kordonlarından oluşan ve portal trakt izlenmeyen hepatoselüler lezyon görülüyor.

   Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Şubat 2018 Orijinal)

   A) Hepatoselüler karsinom
   B) Fibrolamellar hepatoselüler karsinom
   C) Hepatoblastom
   D) Fokal nodüler hiperplazi
   E) Hepatoselüler adenom

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıda verilen karaciğer kitlesi-eşleştirilen özellik doğru değildir? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) Hepatoselüler kanser- p53 ve beta catenin mutasyonu
B) Hepatoblastom- WNT sinyal yolağında aktivasyon
C) Fokal nodüler hiperplazi-Santralde yıldıza benzeyen skar
D) Hepatoselüler adenom-Oral kontraseptif ve anabolik steroid kullanımı
E) Fibrolameller hepatoselüler kanser- Hepatit B ve hepatit C virüs

Doğru cevap: E

Soruda histopatoloji verilmesi soruyu zor gibi göstermekle birlikte anabolik steroid bilgisi soruyu yaptırıyor. Anahtar kelimeler her zaman önemlidir.

Hepatoselüler Adenom:

- **HNF1-Alfa inaktivasyonlu hepatoselüler adenom:**
  - **OD MODY-3** kişilerde görülür.
  - **Kadında sıktır.**
  - OKS etyolojide olabilir.
  - Atipi içermez, **malignleşmez.**
- **Beta-Catenin mutasyonlu hepatoselüler adenom:**
  - **Malignite riski çok yüksektir.**
  - Asemptomatik olasalarda çıkarılması gerekir.
  - OKS ve anabolik steroid kullanımı ile ilişkilidir.
  - **Kadın ve erkekte görülürler.**
- **İnflamatuvar hepatoselüler adenom:**
  - **Alkol dışı karaciğer yağlanması ile ilişkilidir.**
  - **Kadın ve erkekte görülr.**
  - Malignleşme riski azdır ve asemptomatik olsalarda çıkarılmalıdır.
  - Gp130, IL-6, JAK-STAT sinyal yolu bozuktur. Bu yüzden SAA ve CRP yükselebilir.
- **Hepatoselüler kanser**
  - **Önemli etyoloji:** En sık neden HBV'dir. Ayrıca HCV, aflatoksin ve alkol dışı karaciğer hastalığı da neden olabilir.P53 inaktivasyonu ve beta catenin aktivasyonu saptanan genetik bozukluktur.
  - **Histopatoloji:** Hücresel displazi küçük hüceli ve büyük hücreli hepatositlerden oluşabilir. Küçük hücreli değişiklik daha kötüdür. Ayrıca displastik nodüller de görülebilir.
- **Fibrolameller hepatoselüler kanser**
  - Gençlerde görülen, risk faktörleri bilinmeyen ve her iki cinste eşit görülen iyi prognozlu karaciğer kanseridir. Sert ve tek kitle tipiktir. Histopatolojide yoğun kollajen bantlar arasında iyi diferansiye olan ve mitokondriden zengin hücreler görülür.
- **Hepatoblastom**
  - **İlk yaşların en sık görülen malign karaciğer tümörüdür. Nadir görülür. WNT sinyal yolağında aktivasyon tipiktir. Ayrıca** Beckwith-Wiedemann sendromuna da eşlik eder.
- **Fokal nodüler hiperplazi**
  - Düzgün sınırlı görülen nodüllerdir. Oluşma nedeni karaciğerdeki kan akımı değişiklikleridir. Santralde yıldıza benzeyen skar tipiktir.

4. **Aşağıdakilerden hangisi hepatoselüler karsinom gelişimi için risk faktörüdür?** (Eylül 95) (Nisan 98)

A) Aflatoksin B) Benzen
C) Human papilloma virus D) Nitrozamin
E) Asbest

Doğru cevap: A

Karaciğer bölgesindeki üç malign tümörün etyolojilerini bilmek gerekir.

Benzen, mesleki lösemi riskini artırır.

HPV, servikste papilloma ve skuamöz hücreli karsinom riskini artırır.

Nitrözamin, gastrointestinal sistem kanserlerinin riskini artırır.

Asbest, solunum tolları, plevra ve intestinal kanser riskini artırır.

EBV, nazofarenks, NHL, bazı HL tipleri gibi tümörlerde rol oynar.

Karaciğer malign tümörlerinde etyoloji

Hepatosellüler Karsinom	Kolanjiokarsinom	Anjiyosarkom
• Kronik karaciğer hastalığı (HBV) • Siroz (HCV, alkol) • Hepatit B (X proteini) • Aflatoksin (p53 mutasyonu) • Vinil klorid • Thoratrast • Aspergillus • Alkol dışı karaciğer yağlanması • Alagille sendromu	• Primer sklerozan kolanjit • Clonorchiasis • Opisthorchiasis • Fibropolikistik karaciğer hastalığı • Hepatolithiazis • Hepatit B ve C • Alkol dışı karaciğer yağlanması • Müsinöz kistik neoplaziler • İntraduktal papiller biliyer neoplazi	• Vinil klorid • Thoratrast • Arsenik

5. **Karaciğer kanserine yol açan doğal kanserojen etken aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 98)

A) Nitrit B) Nitrozamin
C) Asbest D) Anilin
E) Aflatoksin

Doğru cevap: E

Aflatoksin, p53 tümör supresör geninde karakteristik bir mutasyon yaparak karaciğer kanserine neden olur.

4. sorunun açıklamasına bakınız.

Nitrit ve nitrözaminler GIS kanserlerinde, **asbest** solunum yolları, plevra ve intestinal kanserlerde, **anilin** mesane kanserlerinde rol alır.

6. **Aflatoksin aşağıdaki organların hangisinin karsinom etyolojisinde rol alır?** (Nisan 96)

A) Mide B) Karaciğer
C) Serviks D) Nazofarenks
E) Mesane

Doğru cevap: B

4. sorunun açıklamasına bakınız.

7. **Alfa-fetoprotein aşağıdaki tümörlerin hangisinde artar?** (Nisan 92)

A) Wlms tümörü B) Nöroblastom
C) Lenfoma D) Hepatoselüler karsinom
E) Over kanseri

Doğru cevap: D

Hepatoselüler karsinom, etyoloji, morfoloji ve klinik özellikler açısından önemli bir soru havuzudur.

Hem etyoloji, hem morfoloji, hem kanda artan tümör marker'leri önemli özellikleridir.

Hepatoselüler karsinom:

- En sık **HBV** ile ilişkilidir. Batılı ülkelerde HCV ile ilişkili kanser oranı artmaktadır.
- **Aflatoksin ve alkol** diğer sık nedenlerdendir.
- **Beta catenin aktivasyonu** ve p53 inaktivasyonu en erken gözlenen genetik değişikliktir. IL-6/JAK-STAT yolağının aktive olması kronik inflamasyon zemininde görülen kanser için önemlidir. %50'si fibrozis olmaksızın ortaya çıkar.
- **Histolojik Prekürsörleri:**
- **Hücresel displazi:** Büyük hücre değişimi ve küçük hücre değişimi olarak ayrılırlar. Kronik karaciğer hastalığının herhangibir döneminde ortaya çıkabilir. **Küçük hücre değişimi direkt premalign** iken **büyük hücre değişimi hepatit B ile birlikteyse direkt premaligndir.** Hepatit B haricindeki büyük hücre değişiminde de kanser riski artar.
- **Displastik nodüller:** Düşük dereceli ve yüksek dereceli olabilirler. **Yüksek dereceli displastik nodüller viral hepatit ve alkolik karaciğerde görülen** en önemli patolojidir. Yüksek dereceliler premalign iken düşük derecelilerde risk artar.
- **Kanda α-fetoprotein** yükselmiştir.
- HCC uzun dönem karaciğere sınırlı kalır. Geç dönemde bölgesel lenf nodları, akciğer, kemik, adrenal metastazları yapabilir. Polistemi, hipoglisemi, hiperkalsemi gibi paraneoplastik tablolar görülebilir. V.cava inferioru invaze edebilir, akciğer metastazı yapabilir.
- **Safra salgılar, Mallory-Denk cisimleri görülebilir.**
- **Fibrolameller karsinom:**
  - **35 yaş altında K=E görülür.**
  - **Tek, sert, skiröz tümördür.**
  - **Daha iyi prognozludur.**
  - **α-fetoprotein, salgısı görülmez.**

α-fetoprotein, siroz, masif nekroz, kronik hepatit, gebelik, fötal nöral tüp defektleri, yolk sac tümör (endodermal sinus tümörü) ve embriyonel karsinomda da yükselir.

Nöroblastomda nöron spesifik enolaz, prostat kanserlerinde **prostatik asit fosfataz** seviyeleri artar.

Over kanserlerinde **CA-125** artar

8. Aşağıdaki tümörlerin hangilerinde alfa-fetoprotein artmıştır? (Eylül 92)

A) Hepatoselüler karsinom-Karsinoid tümör
B) Granüloza- teka hücreli tümör-Karsinoid tümör
C) Fibroma- Hepatoma
D) Endodermal sinüs tümörü-Hepatoselüler karsinom
E) Endometrioid tümör-Crohn hastalığı

Doğru cevap: D

7. sorunun açıklamasına bakınız.

Karsinoid tümör serotonin, granüloza hücreli tümör östrojen salgılar.

9. Karaciğer iğne biyopsisinde kolanjiyokarsinom ile karışan tümör aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 93)

A) Ekinokokkus alveolaris B) Fibrosarkom
C) Metastatik adenokarsinom D) Adenom
E) Hemanjiyom

Doğru cevap: C

Kolanjiyoselüler karsinom etyoloji ve klinik özellikler açısından sık sorulur.

Kolanjiyoselüler karsinom:

- HCC'den sonra **karaciğerin 2. sık malignitesidir.**
- **Safra kanallarından** köken alan bir **adenokarsinomdur** ve histolojik olarak tipik bir **sindirim sistemi adenokanser metastazından** ayırt edilemez. Hücrelerde **safra pigmenti ve hyalin inklüzyonlar görülmez.**
- Metastaz yapma eğilimi daha belirgindir. Histolojik olarak **biliyer intraepitelyal neoplaziden** gelişirler.
- İntrahepatik ve ekstrahepatik olabilir. Ekstrahepatik olanlar ise en sık sağ ve sol hepatik duktus ortasına yerleşirler **(Klatskin tümörü).** Daha az oranda ampulla vateriye yerleşirler.
- **Müsin salgılar.**
- HCC ve kolanjiokarsinom **bipotansiyel prekürsör hücrelerden (oval hücreler)** köken alır. Bunlar hepatosit ve safra epitel hücrelerine dönüşebilir.

Ekinokokkus alveolaris, metastatik tümörle karışabilmesine rağmen histolojisi karışmaz.

Fibrosarkom, fibroblast kökenli bir yumuşak doku malign tümörüdür.

Hepatosellüler adenom özellikle kadınlarda ve oral kontroseptifler ile ilişkilidir, ancak hemanjiyomlar kadar sık izlenmezler. Kanayabilirler. Özellikle beta-catenin muyasyonu içerenler malignleşebilirler.

Karaciğerin **en sık primer** benign tümörü **hemanjiyomdur,** pratik hayatta da sık izlenen bir tümör olan karaciğer hemanjiyomları genellikle kavernöz karakterdedir;

10. Karaciğerde multipl karsinomatozis ile karışan paraziter hastalık aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 96)

A) Amebiazis B) E. alveolaris
C) Malarya D) E. granülozus
E) Kala-azar

Doğru cevap: B

Karaciğer kanserlerinin ayırıcı tanısını sorgulayan bir enfeksiyon sorusu.

Ekinococcus alveolaris multilocularis, karaciğerde **yaygın nekrozla** seyrettiği için ciddi bir enfeksiyon

oluşturur. Nekroz içerisinde küçük kist membranları görülür.Çok sayıda odakta olabilen bu durum görüntüleme yöntemleriyle karsinom metastazıyla karışabilir ancak mikroskobik olarak karışmazlar.

Diğer etkenlerin multipl odak oluşturma özellikleri yoktur.

11. Karaciğerde saptanan kistik bir kitle içinde kütiküler membran ve skolekslerin varlığı aşağıdakilerden hangisinin enfeksiyonunu destekler? (Eylül 2011)

A) Clonorchis sinensis B) Entamoeba histolytica
C) Fasciola hepatica D) Echinococcus granulosus
E) Ascaris lumbricoides

Doğru cevap: D

Bu soru tipik bir Mikrobiyoloji sorusudur. Parazitleri bilen bu soruyu yapar.

Echinococcus granulosus özellikle karaciğere yerleşen ve kist içinde skoleksler ile karaklerize bir parazittir.

Entamoeba histolytica intestinal bir amiptir. Karaciğer apsesine ve sağ üst kadran ağrısına neden olabilir.

Fasciola hepatica safra yollarına yerleşerek toksik-mekanik etkide bulunabilir. Biliyer siroz gelişebilir.

Clonorchis sinensis safra yollarına yerleşir. Kolanjiyokarsinoma neden olabilir.

Ascaris lumbricoides aslında intestinal bir nematoddur. Ancak seyri esnasında karaciğere yerleşebilir.

Hepatoselüler Adenom:

- **HNF1-Alfa inaktivasyonlu hepatoselüler adenom:**
  - **OD MODY-3** kişilerde görülür.
  - **Kadında sıktır.**
  - OKS etyolojide olabilir.
  - Atipi içermez, **malignleşmez.**
- **Beta-Catenin mutasyonlu hepatoselüler adenom:**
  - **Malignite riski çok yüksektir.**
  - Asemptomatik olasalarda çıkarılması gerekir.
  - OKS ve anabolik steroid kullanımı ile ilişkilidir.
  - **Kadın ve erkekte görülürler.**
- **İnflamatuvar hepatoselüler adenom:**
  - **Alkol dışı karaciğer yağlanması ile ilişkilidir.**
  - **Kadın ve erkekte görülr.**
  - Malignleşme riski azdır ve asemptomatik olsalarda çıkarılmalıdır.
  - Gp130, IL-6, JAK-STAT sinyal yolu bozuktur. Bu yüzden SAA ve CRP yükselebilir.

Karaciğer Tümörleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Ortasında yıldız şeklinde bir skar olan, malignite potansiyeli olmayan karaciğerin nodüler rejenerasyonu...** Fokal nodüler hiperplazi (neoplazi değil)
2. **Karaciğerin nodüllerle dolu olduğu, makroskobik olarak mikronodüler siroza benzeyen ancak fibrozis içermeyen hastalığı...** Nodüler Rejeneratif Hiperplazi
3. **Hepatoselüler adenom gelişmesine neden olabilen ilaçlar...** oral kontraseptif, anabolik steroid
4. **Malignite gelişebilen hepatosellüler adenom tipleri...** Beta-Catenin mutasyonlu ve inflamatuar
5. **Malignite riski en yüksek olan hepatosellüler adenom...** Beta-Catenin mutasyonlu
6. **Yağlı karaciğere eşlik edebilen hepatoselüler adenom tipi...** İnflamatuar
7. **MODY3'e eşlik edebilen hepatoselüler adenom tipi...** HNF1 alfa mutasyonlu olan
8. **5 yaş altı çocuklarda görülen,yüksek debili kalp yetmezliği yapabilen, karaciğerin borderline damar tümörü hangisidir...** Hemanjiyoendotelyoma
9. **En sık hepatosellüler kanser nedeni hangisidir...** Hepatit B ve C (batı)
10. **Hepatosellüler karsinomda en erken gözlenen genetik değişiklikler...** Beta-catenin aktivasyonu ve p53 inaktivasyonu
11. **Hepatosellüler karsinom histolojik prekürsörleri nelerdir...** Hücresel displazi, displastik nodüller
12. **Hücresel displazilerden büyük hücre değişimi ve küçük hücre değişimi farkı...** Küçük hücre değişimi direkt premalign iken, büyük hücre değişimi hepatit B ile birlikteyse direkt premaligndir
13. **Yüksek dereceli displastik nodüllerin görüldüğü karaciğer hastalıkları...** viral hepatit ve alkolik karaciğer
14. **Aflatoksinin karaciğer kanser yapma mekanizması...** P53 mutasyonu
15. **Kolanjiokarsinom etiyolojisinde olan hastalıklar** Primer sklerozan kolanjit, Caroli hastalığı, Thorotrast, Opisthorchis, Clonorchiasis, hepatit B, hepatit C, alkol dışı karaciğer yağlanması

16. **FP (Alfa fetoprotein) nin yükseldiği tümörler...** Hepatosellüler karsinom, Yolk sac tümörü, Embriyonel karsinom
17. **Fibrolameller tip hepatoselüler kanserin özellikleri...** gençlerde görülmesi, iyi prognozlu olması, siroz zemininde gelişmemesi, solid ve skiröz tümör olması, eozinofilik olması
18. **Kolanjiyokanserin en sık yerleşim yeri...** Sağ ve sol duktus hepatikusun arası (Klatskin tümörü olarak bilinir)
19. **Hepatoselüler kanser ve kolanjiyokanserin salgıladıkları sırasıyla...** safra, müsin
20. **Çocukluk çağında karaciğerde ,ailevi polipozis sendromu ve Beckwith-Wiedman sendromu ile birlikte gözlenebilen ,WNT/Beta -catenin mutasyonu içeren tümör...** Hepatoblastom

Safra Yolları Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Gebeliğin akut yağlı karaciğerinde disfonksiyone olan enzim...** mitokondriyal uzun zincir 3 hidroksiaçil koenzim A dehidrojenaz
2. **Hangi adenokarsinom lenfatik metastazdan önce lokal invazyonla yayılım yapar...**
3. **Ekstrahepatik biliyer sistemin en sık kanseri...** Safra kesesi kanserleri
4. **Safra kesesi kanseri gelişiminde en önemli risk faktörü...** safra taşları
5. **Safra kesesi kanseri gelişiminde hangi gen mutasyonu sıktır...** Erb-B2 mutasyonu
6. **Safra kesesi kanseri özellikleri...** ileri yaş kadın, sinsi klinik

SAFRA KESESİ

1. **Kolesistektomi materyalinde kese içinde çok sayıda siyah renkli pigment taşları görülmesi durumunda <u>öncelikle</u> aşağıdakilerden hangisi düşünülmelidir?** (Mayıs 2011)

A) Safra stazı
B) Oral kontraseptif kullanımı
C) Herediter sferositoz
D) Hiperlipidemi sendromu
E) Obezite

Doğru cevap: C

Bu soruda safra taşı etiyolojileri detaylı bir şekilde irdelenmektedir.

Safra Kesesi Taşları

Kolesterol	Pigment
• **İleri yaş** • **Kadın** seks hormonları (Kadın, OKS, hamilelik) • **Obezite** ve metabolik sendrom • Hızlı kilo verme • Safra stazı • Safra asit metabolizma bozuklukları • **Hiperlipidemi** • **Genellikle radyolusen** ancak %10-20'si kalsiyum içerir ve radyodenstir • Genellikle **sert** ve sarıdırlar.	• **Kronik hemolitik sendromlar** • **Safra kesesi enfeksiyonu** (E. coli, A. lumbricoides) • GİS hastalıkları (Crohn, ileal rezeksiyon-bypass, kistik fibrozis) • Siyah taşlar genellikle steril ortamda, kahverengi taşlar genellikle enfeksiyon ortamında oluşur. • Siyah taşlar genellikle çok sayıdadır ve küçüktür. Kolay parçalanırlar. Konturları sivridir.



PANKREAS HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

AKUT PANKREATİT

1. Aşağıdakilerden hangisinin akut pankreatit etiyolojisinde rol oynadığı gösterilmemiştir? (Eylül 2007)

A) Safra taşları
B) Tiazid grubu diüretikler
C) Hiperlipoproteinemi
D) Kabakulak
E) Hipokalsemi

Doğru cevap: E

Akut pankreatit, hem etyoloji, hem morfoloji, hem de klinik açıdan çok sık sorulan bir konudur.

Akut Pankreatit:

- Pankreasın **enzimatik nekrozu ve inflamasyonu** ile giden, akut başlayan abdominal ağrı ile karakterize reversibl hastalık tablosudur.
- Pankreatiti başlatan ana mekanizmalar ise;
  - Tıkanma (inflamasyonu artırır),
  - Asiner hücre hasarı (kalsiyum artışı tripsin aktivasyonuna neden olur)
  - Asiner hücrelerde defektif transporttur (normalde lizozomal enzimler ve sindiren enzimler ayrı yollarla taşınır. Bu yollar bozulur).
- **Etyoloji:**
  - **Alkol ve safra yolu hastalığı akut pamkreatitin en sık nedenleridir.**
  - **Alkol:** Pankreas salgısının vizkositesini arttırıp, oddi sfinkterini kasar. Ayrıca **direkt asiner hücrelere toksiktir**. Alkol kullanımı pankreatitin sık nedenlerinden biri de olsa genellikle alkoliklerin çoğunda pankreatit gelişmez.
  - **Pankreas duktus tıkanması: Taş,** ampulla vateri tümörleri, koledokosel, pankreatik divisium, Ascaris lumbricoides ve Clonorchis sinensis.
  - **Metabolik bozukluklar:** Hipertrigliseridemi, **hiperkalsemi.**
  - **Genetik:** Tripsin aktivasyonuna neden olan gen mutasyonları izlenir. Bunlar herediter pankreatite neden olur. Bu genler **PRSS1** (tripsinojen genien sık herediter pankreatit ile ilişkili gen), SPINK1 ve CFTR genidir.
  - **İlaçlar:** Furosemid, azatioprin, 2-3 dideoksinozin, östrojen
  - **Travma:** Künt veya iatrojenik travma (cerrahi veya ERCP esnasında)
  - **Asiner hücrelerin iskemisi:** Şok, vasküler tromboz, emboli, vaskülit
  - **Enfeksiyonlar:** Kabakulak direkt asiner hücre hasarı yapar.
- **Morfoloji:**
  - Pankreas dokusu **proteolitik yıkıma gider** nekroz ve kan damarlarının da etkilenmesi sonucu hemoraji izlenir, lipazlarla yağ nekrozu gelişir ve bu alanlara **kalsiyum çöküp sabunlaşır.**
  - **Nötrofillerden zengin akut inflamasyon görülür.** Gros olarak kanama, gri-beyaz nekroz alanları, tebeşir beyazı yağ nekrozu alanları izlenir. Periton sıvısı seröz, kahve renkli olup sıklıkla yağ globülleri içerir.
  - Rezolüsyon döneminde diffüz ve fokal parankimal fibrosiz, kalsifikasyon ve düzensiz duktal dilatasyon gelişir. Sıklıkla pankreatik sekresyonlar **psödokist** şeklinde birikir.

2. Akut pankreatiti başlatan faktör aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2014 Orijinal)

A) Tripsinojen aktivasyonu
B) Hageman faktörü
C) Prekallikrein aktivasyonu
D) Prostaglandin
E) Bradikinin

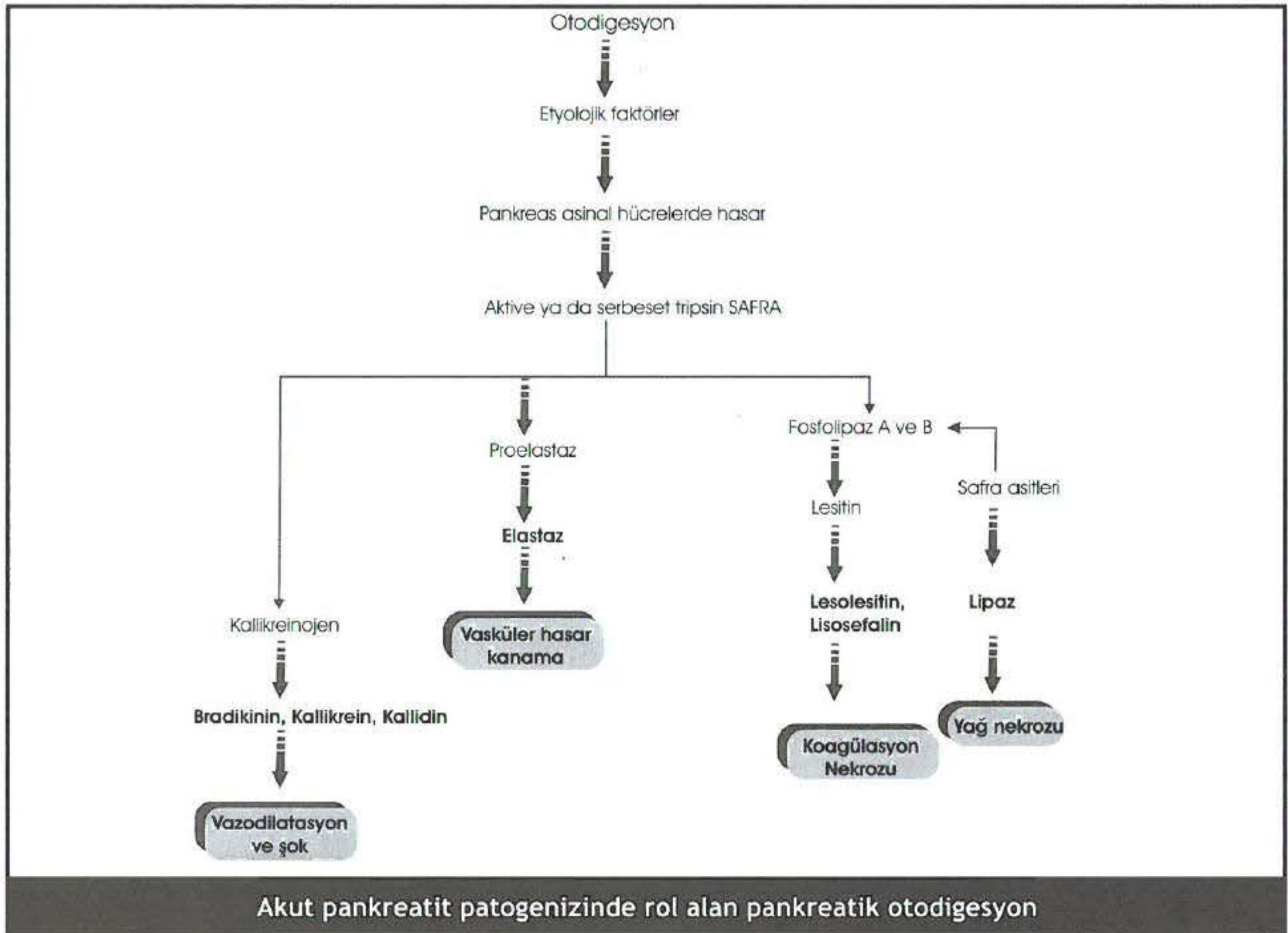
Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **PRSS-1 gen mutasyonu aşağıdaki moleküllerden hangisinin aktivasyonu ile akut pankreatitin başlamasına neden olur?** (Nisan 2014 BENZERİ)
>
> A) Tripsinojen
> B) Kompleman aktivasyonu
> C) F12 aktivasyonu
> D) Kallikrein aktivasyonu
> E) Kinin
>
> ***Doğru cevap: A***

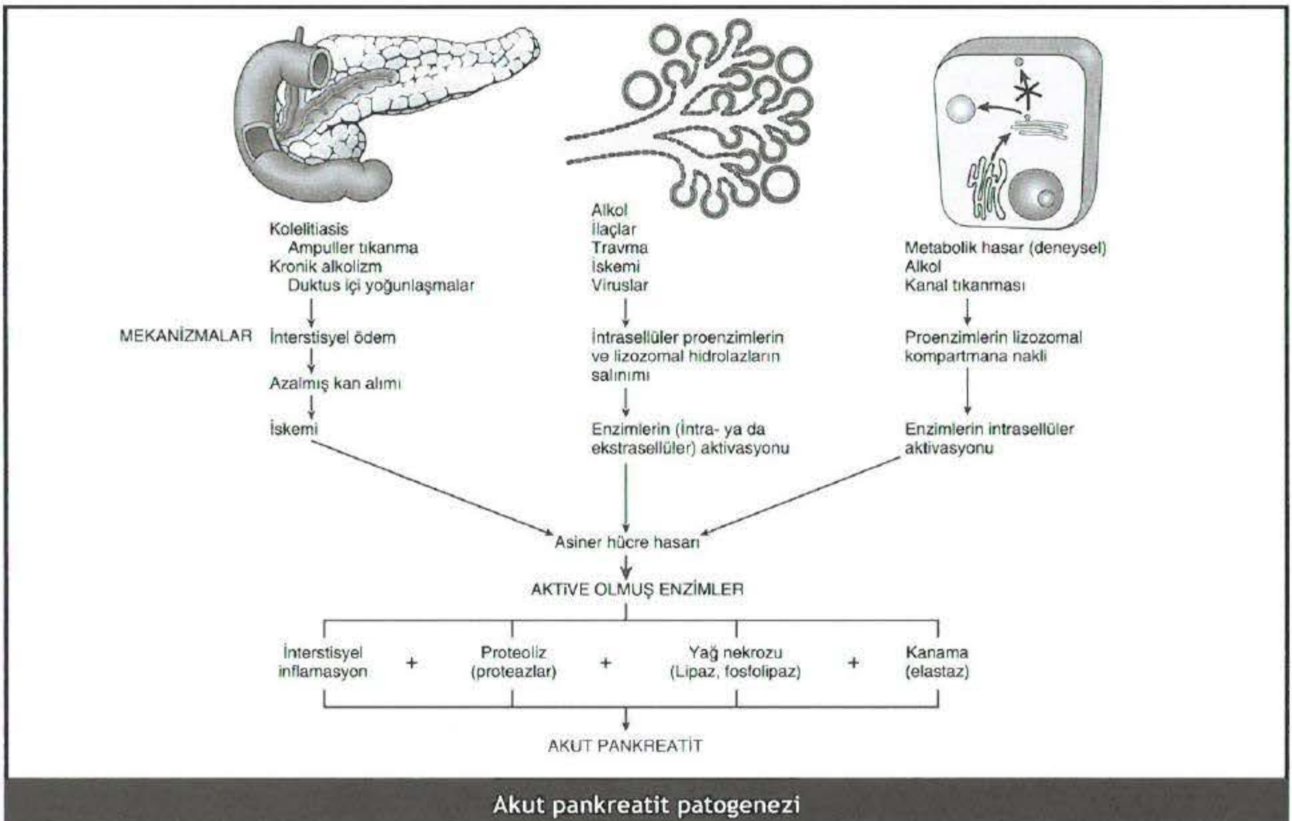
Basit bir pankreatit patogenezi sorusu.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

"Akut pankreatit patogenizinde rol alan pankreatik otodigesyon" ve ***"Akut pankreatit patogenezi"*** başlıklı şekillere bakınız.



Akut pankreatit patogenizinde rol alan pankreatik otodigesyon



Akut pankreatit patogenezi

KRONİK PANKREATİT

1. Alkol alışkanlığı olan 60 yaşındaki erkek hasta, zaman zaman hafifleyen karın ağrısı yakınmasıyla başvuruyor. Ultrasonografik görüntülemede pankreatik kanalda taş ve genişleme görülüyor.

Bu hastanın pankreasının histopatolojisinde aşağıdakilerden hangisinin görülmesi beklenmez? (Eylül 2016 Orijinal)

A) Parankimal atrofi
B) Duktus epitelinde skuamöz metaplazi
C) Lobüller çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonu
D) Duktuslar çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonu
E) Yoğun IgG4 pozitif plazma hücre infiltrasyonu

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Bir kronik inflamasyon örneği olan otoimmün pankreatit için aşağıdakilerden hangisini görülmesi tanıda değerlidir?** (Eylül 2016 BENZERİ)
>
> A) Dendritik hücre
> B) Nötrofil
> C) Eozinofil
> D) Makrofaj
> E) IgG4 sentezleyen plazma hücreleri
>
> ***Doğru cevap:E***

Hepimizin bildiği gibi otoimmün hastalıklar her zaman kronik inflamasyon morfolojisine sahiptir. Otoimmün pankreatit de sonuçta bir kronik inflamasyondur. Ama onu diğer kronik pankreatitlerden ayıran hücre soruluyor, yani antikor üreten plazma hücresi.

Alkol kullanımı ve rekürren ağrı atakları ile birlikte ortaya çıkan pankreas hastalığı kronik pankreatittir.

Otoimmün pankreatit:

- Pankreasta **IgG4-sekrete eden plazma hücrelerinin bulunuşuyla** karakterize ayrı bir **kronik pankreatit** formudur.
- Pankreatik karsinom semptom ve bulgularını taklit eder.
- Morfolojisinde duktus merkezli mikst inflamatuvar hücre infiltrasyonu, venülit ve IgG4- sekrete eden plazma hücre sayısında artış vardır.

Soruda otoimmün pankreatiti çağrıştıracak herhangi bir ipucu (otoimmünite, farklı organ bulguları) verilmemiş, aksine kronik pankreatit sebebi olarak alkol üzerinde durulmuş.

Kronik pankreatit:

- Kronik pankreatit uzun süren inflamasyon sonucunda ekzokrin pankreasın **irreversibl** hasarı ve **fibrozisi** ile karakterizedir.
- Daha ilerleyen zamanlarda endokrin pankreas hasarı da tabloya ilave olabilir.
- **Etiyoloji:**
  - En sık nedeni **uzun süre alkol** kullanımıdır.
  - Pankreas duktusunun **taş** veya **neoplazi** ile uzun süre tıkanıklığı
  - Otoimmün pankreatit (lenfoplazmositik sklerozan pankreatit): Pankreasın IgG4 sentezleyen plazma hücreleri ile infiltrasyonudur. Kitle yapabildiği için pankreas kanseri ile karışır.
  - **Herediter pankreatit**
  - Rekürren akut pankreatit
  - **CFTR gen mutasyonu**
- **Morfoloji:**
  - Düzensiz dağılmış fibrozis, asinus sayısı ve boyutlarında azalma.
  - Duktuslarda dilatasyon.
  - Kalsifikasyonlarla pankreas sertleşir.
  - Alkolikler başta olmak üzere psödokist formasyonu sıktır.

> **Kronik Pankreatit İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler**
>
> 1. **Pankreas kanseri gelişebilen kronik pankreatit tipleri...** Ailevi tekrarlayan pankreatit (daha sık), tropikal kalsifiye pankreatit
> 2. **Kitle yaptığı için pankreas kanseri ile karışan kronik pankreatit...** otoimmün pankreatit
> 3. **Otoimmün pankreatit histopatolojisi...** IgG4 sentezleyen plazma hücreleri ile infiltrasyon

PANKREAS TÜMÖRLERİ

1. **Daha çok orta yaşlı kadınlarda görülen ve histopatolojisinde over benzeri stromaya sahip pankreas neoplazmı aşağıdakilerden hangisidir?** (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Pankreatoblastom
B) Seröz kistadenom
C) Asiner neoplazm
D) Müsinöz kistadenom
E) Solid psödopapiller neoplazm

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdakilerden hangisi pankreasın müsinöz kisti için doğru değildir?** (Ağustos 2017 BENZERİ)
>
> A) Sıklıkla pankreas kuyruğundan ortaya çıkar
> B) Histopatolojide over stromasına benzeyen stroma içerir
> C) Kadınlarda daha sık görülürler
> D) Seröz kistlere göre daha büyük boyutlara ulaşabilirler
> E) Malignleşmezler
>
> ***Doğru cevap: E***

Pankreas kistlerinin premalign/benign oldukları, görüldükleri cinsiyet, bozuk olan gen ve ayırt edici histopatolojisi bilinmelidir.

Pankreas Hastalıkları ve Patolojisi

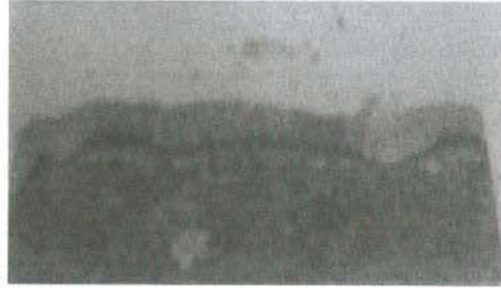
Pankreas kistleri:

- **Non- Neoplastik kistler:**
  - **Konjenital Kistler:**
    - Pankreas duktus gelişim anomalisinden kaynaklanmaktadır.
    - Genellikle **tek boşlukludur** ve **ince duvarlıdır.**
    - Sporadik olanları **OD polikistik böbrek hastalığı,** Von Hippel-Lindau sendromuna eşlik edebilir.
    - Polikistik böbrek hastalığında karaciğer, böbrek ve pankreas kistleri genellikle beraber görülür.
  - **Psödokist:**
    - Pankreas enzimleri, nekrotik ve hemorajik materyal içeren, **döşeyici epitel içermeyen** kistlerdir.
    - **En sık görülen pankreas kistidir.**
    - Akut pankreatit sonrası veya kronik alkoliklerde kronik pankreatit sonrası oluşurlar.
    - Ayrıca pankreas travması da psödokist oluşumuna neden olabilir.
    - Genellikle kendiliğinden gerilerler, bazen enfekte veya rüptüre olabilirler.
- **Neoplastik kistler:**
  - **Seröz Kistik Neoplaziler (Seröz Kist Adenom):**
    - Sıklıkla **pankreas kuyruğu**nda ortaya çıkarlar.
    - Kadında daha fazla görülür ve **6-7. dekad**da ortaya çıkarlar.
    - Ağrı ile prezente olurlar.
    - **Daima benigndirler.**
    - Bu kistlerde **VHL gen mutasyonu** en sık rastlanan gen anomalisidir.
  - **Müsinöz Kistik Neoplaziler:**
    - **Pankreas kuyruğu**ndan ağrısız yavaş büyüyen kitle olarak ortaya çıkarlar.
    - **Kadın**da daha sık görülürler.
    - Kistik kaviteleri seröz kistlere göre büyüktür.
    - Koyu müsin ile doludur ve stroması **over stromasına benzer.**
    - **İnvaziv kanser için predispozandır.**
    - KRAS,TP53, RNF43 gen mutasyonlarını içerir.
  - **İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplaziller (IPMNs):**
    - Müsin üretirler ve **büyük duktuslar ile ilişkilidirler.**
    - **Erkekte** ve **pankreas başı**nda daha fazla görülürler.
    - %10- 25'i multifokaldir.
    - **Premaligndirler.**
  - **Solid-Psödopapiller Neoplazi:**
    - **Genç kadın**da görülür.
    - İyi sınırlıdır, hemoraji ile dolu solid-kistik komponent içeren **malign** neoplazilerdir.
    - **WNT/beta-catenin** yolağı bozuktur

Asinik hücreli kanser: Tripsin ve lipaz sentezler. Bu enzimlerin sistemik dolaşıma salınması metastatik yağ nekrozuna neden olur.

Pankreatoblastoma: 1-15 yaş çocukları etkiler. Asiner hücreler ve skuamöz hücrelerin bir arada olması tipiktir. Maligndir.

2. Pankreas kuyruk kısmındaki kistik kitle nedeniyle distal pankreatektomi yapılan hastanın spesimeninin makroskopik incelenmesinde; 5 cm çaplı, düzenlendiğinde içinden mukoid materyal boşalan, multiloküler kistik lezyon saptanıyor. Kitleden alınan örneklerin incelenmesinde, aşağıdakine benzer alanlar izleniyor.



Bu hastadaki lezyonun <u>en olası</u> histopatolojik tanısı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Müsinöz kistik neoplazm
B) Seröz kistik neoplazm
C) Solid psödopapiller neoplazm
D) Psödokist
E) Nöroendokrin neoplazm

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Müsinöz kistik pankreas tümörü için aşağıdakilerden hangisi <u>doğrudur</u>?** (Nisan 2017 BENZERİ)
>
> A) İnvazif kanser için predispozandır.
> B) Seröz salgı ile doludur.
> C) Seröz kistlerden daha küçük çapları vardır.
> D) Erkeklerde daha sıktır.
> E) Sıklıkla myc onkogeni pozitiftir.
>
> ***Doğru cevap: A***

Müsinöz kistik tümörler, pankreasın en sık sorulan neoplastik kistidir.

Nöroendokrin tümör, enterokromaffin hücrelerden meydana gelebilen, çok sayıda organda görülebilen bir malign tümördür. Mukoid materyal tanımı nöroendokrin tümör tanısını ekarter ettirmektedir.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

3. Pankreasın en sık görülen malign tümörü aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2012)

A) Duktal adenokarsinom
B) Asiner hücreli karsinom
C) Adenoskuamöz karsinom
D) Pankreatoblastom
E) Nöroendokrin tümör

Doğru cevap: A

Basit bir soru! Pankreas bez epiteli olduğu için gelişen kanser de doğal olarak adenokanser olacaktır.

Pankreas kanserinin en önemli özelliklerini özetlemek son derece önemlidir:

Pankreas Karsinomu:

- **İnvaziv kanserler küçük duktuslardan ortaya çıkan ve non-invaziv olan pankreatik intraepitelyal neoplaziden (PanIN) gelişirler.**
- **Etiyoloji:**
  - **KRAS (kromozom 12p):** Pankreas kanserinde **en sık görülen protoonkogendir.**
  - **CDKN2A (Kromozom 9p):** Pankreas kanserinde **en sık görülen tümör süpresör gendir.**
  - SMAD4 (Kromozom 18q), TP53 (kromozom 17p), BRCA 2 mutasyonları
  - Sigara içimi **(en sık çevresel faktör)**
  - Peutz-Jeghers sendromu **(riskin en sık arttığı sendrom)**
  - Ailevi atipik multipl-ben melanom sendromu
  - Herediter meme-over kanseri
  - Herediter non-polipozis kolorektal kanser
  - Kronik pankreatit **(özellikle ailevi tekrarlayan pankreatit ve daha az oranda tropikal kalsifiye pankreatit)**
  - Diabetes mellitus
  - Yüksek kalorili ve yağdan zengin beslenme
  - İleri yaş
  - Aile hikayesi (3 veya daha fazla akrabada pankreas kanseri hikayesi)
- **Morfoloji:**
  - **Pankreas kanseri gelişiminde ilk telomer kısalması ve KRAS mutasyonu, sonra CDKN2A mutasyonu oluşur. (PanIN-kanser gelişimi)**
  - Duktus epitelinden köken alan bir **duktal adenokarsinomdur.**
  - En çok **pankreas başında**, sonra sırasıyla diffüz olarak, gövde ve kuyruktan ortaya çıkarlar.
  - Erken dönemde dahi geniş bölgesel invazyon ve lenfatik metastazlar yapar.
- **Klinik:**
  - Kısa sürede retroperitoneal yayılım, komşu damar ve sinirler, vertebra, dalak, adrenal, kolon invazyonu; peripankreatik, gastrik, mezenterik, omental ve portohepatik lenf metastazı oluşturur.
  - Uzak metastaz ise sıklıkla **akciğer ve kemikleredir.**
  - Pankreas gövde ve kuyruk karsinomları safra kanalında tıkanıklık yapmadıkları için genellikle uzun süre sessiz kalırlar.
  - **Pankreas başında yerleşimli karsinomlar ise hızla duodenum ve safra kanalı invazyonu yaptıkları için daha erken bulgu verirler.**
  - Ağrı, karaciğer metastazı özellikle gövde ve kuyruk tümörlerinin özelliğidir. Gezici tromboflebit **(Trousseau bulgusu) görülür.**
  - Hastaların serumlarında CEA ve CA19-9 artışı saptanabilir. Özellikle BT ve USG tanıda yardımcıdır.

Daha az görülen pankreas kanserleri adenoskuamöz kanser, kolloid kanser, hepatoid kanser, medüller kanser, taşlı-yüzük hücreli kanser, undiferansiye kanser ve osteoklast benzeri dev hücreli kanserdir.

Asinik hücreli kanser: Tripsin ve lipaz sentezler. Bu enzimlerin sistemik dolaşıma salınması **metastatik yağ nekrozu**na neden olur.

Adenoskuamöz karsinom glandüler diferansiyasyon yanında fokal skuamöz diferansiyasyon odakları içerir. Nadirdir

Pankreatoblastoma: 1-15 yaş çocukları etkiler. Asiner hücreler ve skuamöz hücrelerin bir arada olması tipiktir. Maligndir.

Nöroendokrin tümör: desmoplazi içermeyen, ince fibrovasküler stroma içeren, düşük mitoz, nükller organoid patern ile karakterizedir. Sinaptofizin ve kromogranin pozitiftir.

4. Pankreas kanserinde en sık görülen onkogen mutasyonu aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2016 Orijinal)

A) EGFR
B) BRCA-1
C) Rb
D) TGF-beta
E) K-ras

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki gen anomalilerinden hangisinin pankreas kanserinde bulunma olasılığı en azdır? (Nisan 2016 BENZERİ)

A) KRAS
B) P16
C) SMAD4
D) p53
E) RET

Doğru cevap: E

Pankreas kanserinin genetik etyolojisi son derece önemlidir.

RET protoonkogeni, tiroidin medüller karsinomunda bulunur.

RAS tüm insan maligniteleri düşünüldüğünde en sık bozulan onkogen, ve sıklıkla adenokarsinomlar ile ilişkilidir; özellikle akciğer, kolon adenokarsinomları ilk akla gelenlerdir. Pankreasın en sık tümörleri olan duktal adenokarsinomlarda da en önemli onkogen RAS'tır.

EGFR (c-ERB B1 ve B2), meme, over ve akciğer adenokarsinomlarında görülür.

BRCA-1 kadınlarda meme-over tümörlerinde görülür.

Rb gen mutasyonunda ailesel retinoblastom görülür.

TGF-beta; pankreas karsinomlarında rol oynasa da temelde bir tümör süprssör moleküldür.

Pankreas duktal adenokarsinomlarında genetik	KRAS	▪ Pankreas karsinomlarında **en sık rol oynayan onkojendir;** %80-90 olguda saptanır ▪ İkinci sırada önemli onkogen AKT2 ve MYBdir.
	P16 (CDKN2A)	▪ Pankreas karsinomlarında **en sık rol oynayan tümör süpressör gendir;** %95 olguda saptanır ▪ **p53 ise** pankreas karsinomlarının %75'inde etkilenmiştir.
	SMAD4	▪ **TGF-beta yolağında** rol oynayan bir tümör süpressör gendir. ▪ Pankreas karsinomlarının %55'inde saptanır

Pankreas Tümörleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Pankreas konjenital kistleri hangi hastalıklara eşlik edebilir...** OD (Otozomal Dominant) polikistik böbrek hastalığı, Von Hippel-Lindau sendromu
2. **En sık görülen pankreas kisti...** psödokist (döşeyici epitel içermemesi tipiktir), non-neoplastiktir
3. **Pankreas seröz kist adenomda en sık rastlanan gen anomalisi...** VHL gen mutasyonu
4. **İnvaziv kanser için predispozan olan pankreas neoplastik kistleri...** Müsinöz kistik neoplazi, intraduktal papiller müsinöz neoplazi, solid-psödopapiller neoplazi
5. **Pankreas duktusları ile ilişkili pankreasın neoplastik kisti...** İntraduktal papiller müsinöz neplazi
6. **WNT/beta-catenin yolağının bozuk olduğu pankreas neoplastik kisti...** Solid-psödopapiller neoplazi
7. **Pankreas kanserinde en sık görülen tümör supresör gen...** CDKN2A
8. **Pankreas kanserinde en sık çevresel faktör...** Sigara
9. **Pankreas kanseri riskinin en sık arttığı sendrom...** Peutz-Jeghers sendromu
10. **Pankreas kanseri gelişiminde ilk genetik değişiklik...** telomer kısalması ve KRAS mutasyonu
11. **Pankreas kanserinde mutasyona uğrayan genler...** KRAS,CDKN2A, SMAD4, TP53, BRCA- 2
12. **Metastatik yağ nekrozuna neden olabilen pankreas tümörü...** Asinik hücreli tümör
13. **Çocukluk çağının pankreas tümörü...** pankreatoblastom

DİABETES MELLİTUS

1.

I. Periferal dokularda insülin direnci vardır.
II. Adacıklarda amiloid depolanması görülür.
III. Adacık hücrelerine karşı otoantikor gelişmiştir.

Tip 2 diyabetle ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) I ve II
D) I ve III
E) II ve III

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisi tip 2 diyabet için yanlıştır? (Nisan 2017 BENZERİ)

A) Periferik dokularda insüline direnç görülür.
B) En sık görülen diyabet tipidir.
C) İnsülin ve adacıklara karşı otoantikor gelişimi görülür.
D) Sıklıkla erişkin çağda tanı alır.
E) Pankreas adacıklarında amiloid (amilin) birikimi görülür.

Doğru cevap: C

Tip 2 diyabetle ile ilişkili birçok soru soruluyor. Bu da onlardan birisi: Tip 2 diyabet kliniği her zaman TUS sorusu adayıdır. Bu yüzden iyi bilinmelidir.

Tip 2 diyabet: En sık görülen tiptir. Birçok etiyoloji söz konusudur. Düzensiz insülin salınımı ve periferik dokularda **insüline karşı direnç** vardır. İnsüline karşı direncin özellikle postreseptör sinyal iletimindeki bozukluklarla oluştuğu düşünülmektedir. **Obezite** ile hiperinsülinemi sıktır. Genetik yatkınlık Tip I'e göre daha yüksektir. "Maturity-onset diabetes of young (MODY)" denen formu otozomal dominant kalıtılabilir.

Diyabetik ketoasidozdan ziyade **non-ketotik hiperosmolar koma** (hiperglisemik diürez nedeniyle) beklenir.

Pankreasta **β hücre adalarında amiloid (amilin)** birikimi olabilir.

Diabetes mellitusun iki majör tipinin karşılaştırılması	
Tip I diyabet	**Tip II diyabet**
Adacıkların sayısında ve çapında belirgin azalma Adacıklarda T lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu (insülitis)	Beta hücrelerinde hafif kayıp Pankreas adacıklarında amiloid (amilin) birikimi
Tip IV aşırı duyarlılık örneği	Tip II aşırı duyarlılık örneği
Tüm diyabetlerin %15'i	Tüm diyabetlerin %80'i
Klasik semptomlar izlenir	Klasik semptomlar bazen izlenir
İnsüline bağımlı	İnsüline bağımlı değil
Pankreas adacıkları yıkıldığı için insülin üretimi yok	İnsülin üretimi yetersiz veya periferik dokularda insüline cevap yok-direnç var
İnsülin seviyesi progresif olarak azalır	Erken aşamada artmış kan insülin düzeyi İleri dönemde normal ya da orta derecede azalmış insülin düzeyi
İnsülin ve adacıklara karşı otoantikor üretimi Temel patoloji self toleransı bozulmuş T lenfosit nedenlidir	Otoantikor yok Periferik dokularda insülin direnci ve beta hücrelerinde kompansasyon bozukluğu
Çocukluk çağı ve adölesan çağda başlar Tanı genellikle 10-13 yaş arası	Sıklıkla erişkinlerde başlar 40 yaş üstünde tanı alır
Hastalar normal ya da sıklıkla zayıf	Hastalar sıklıkla obez (en az %80 hasta obez)
İnsülin tedavisi almayanlarda diyabetik ketoasidoz sık	Diyabetik ketoasidoz nadir Non-ketotik hiperosmolar koma sık
Kuzey Avrupa'da sık; HLA DR3 ve DR4 ile beraber	Tüm ırklarda; HLA ile beraberlik yok
Serum c-peptid düşük	Serum c-peptid yüksek; geç dönemde düşer
%10 aile hikayesi; poligenik Tek yumurta ikizlerinde %30-35 oranda birlikte saptanır	Genetik önemli rol oynar; poligenik Tek yumurta ikizlerinde %60-100 oranda birlikte saptanır
Viral hastalık gibi çevresel faktörler tetiği çekmekte Koksaki B virüs ile moleküler benzerlik	Çevresel faktörler, obezite, egzersiz azlığı
Hasta daima insüline ihtiyaç duyar	Diyetle ve / veya hipoglisemik ajanlarla kontrol edilebilir.

Başlıca komplikasyonları mikroanjiyopati **(hyalen arteriyoloskleroz)**, retinopati, nefropati **(diffüz glomerüloskleroz)**, nöropatidir. Geç komplikasyonlar olup morbidite ve mortalitenin majör nedenleridir.

Diabetes Mellitus		
	Tip I DM	**Tip II DM**
Klinik	<20 yaş başlar Normal kilo İnsulin düşük Adacık hücrelerine karşı antikorlar Ketoasidoz sık	>30 yaş başlar Obez Azalmış ya da normal insulin Antikor yok Ketoasidoz nadir
Genetik	İkizlerde %50 birliktelik HLA-D bağımlı	İkizlerde %90-100 birliktelik HLA ilişkisi yok
Patogenez	Otoimmunite İmmunopatolojik mekanizmalar Ağır insulin eksikliği	İnsüline direnç Rölatif insülin direnci
Adacık hücreleri	Erken insulit (lenfosit infiltrastonu) Belirgin atrofi ve fibroz β-hücresi kaybı	İnsulit yok Fokal atrofi ve amiloid Hafif β-hücresi kaybı

"Diabetes mellitusun iki majör tipinin karşılaştırılması" başlıklı tabloya bakınız.

2. **Otoimmün hastalıklardan biri olan tip 1 diabetes mellitus'a neden olan virüs aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2014 Orijinal)

   A) Coxsackie B virüs
   B) Human T-hücreli lösemi virüsü
   C) Adenovirüs
   D) Kızamık virüsü
   E) Hepatit C virüsü

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisi tip 1 diabetes mellitus için doğrudur? (Eylül 2014 BENZERİ)

A) En sık görülen diyabet tipidir.
B) Hastalar tedavide insüline ihtiyaç duymaz.
C) Periferik dokularda insülin direnci vardır.
D) Pankreas adacık hücrelerinde amiloid birikimi görülür.
E) Patogenezinde Cocsackie B virüs ile ilişkisi vardır.

Doğru cevap: E

Diyabet tiplerinin birbirinden ayrımında geçen her kelimenin sınavda yüksek soru potansiyeli vardır.

1. sorunun açıklamasındaki tabloyu inceleyiniz.

Tip 1 diabetes mellitus patogenezinde genetik ve çevresel faktörler yer almaktadır. Bazı çalışmalar virüslerin adacık hücre epitoplarını taşıdığı ve bunlara karşı gelişen antikorların moleküler benzerlikten dolayı pankreasa karşı immün yanıta neden olabileceğini göstermiştir. Bu virüsler:

- **Coxsackie B**
- **Sitomegalovirüs**
- **Konjenital rubelladır.**

Diğer şıklarda verilen özellikler **Tip 2 Diabetes Mellitusa** özgüdür.

Bu soru orjinal sorunun hatalı olması nedeniyle modifiye edilmiştir...

Virüsler ve sıklıkla ilişkili olduğu hastalıklar şöyledir:

- **Human T-hücreli lösemi virüsü:** T hücreli lösemi/lenfoma sendromuna neden olan RNA virüsüdür.
- **Hepatit B ve C virüsleri:** Her iki virüs de kronik hepatit yol açarak meydana gelen inflamasyon medyatörleri ile hepatosit DNA'sına zarar verebilir ve hepatoselüler karsinoma yol açabilirler.
- **Human Herpes Virüs Tip-8:** Bir DNA virüsüdür. İmmün supresif kişilerde Kaposi sarkomu ve primer malign effüzyon lenfomasına yol açabilir.
- **Cocsackie virüs:** Neonatal miyokardit, perikardit, aseptik menenjit ve ensefalit tabloları oluşturabilir.
- **Hepatit A virüsü:** Genel olarak akut ve subakut hepatit tabloları yapan, kronikleşmeyi ve taşıyıcılık yapmayı sevmeyen bir RNA virüsüdür.
- **Kızamık virüsü:** Primer olarak insandan insana büyük damlacık yoluyla bulaşan, lolal lenf nodlarında çoğaldıktan sonra solunum sistemine yerleşen bir virüstür.
- **Adenovirüs tip 8:** Salgın şeklinde keratokonjonktivit yapar. Son derece bulaşıcıdır.

3. **Tip 1 diabetes mellitus ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?** (Şubat 2018 Orijinal)

A) Genellikle çocukluk ve adölesan dönemlerinde başlar.
B) İnsülin düzeyinde progresif azalma görülür.
C) Adacıklarda insulitis görülmez.
D) Adacıklarda atrofi görülebilir.
E) İnsülin tedavisi verilmezse diyabetik ketoasidoz gelişir.

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Sıklıkla çocukluk çağında başlaması
II. Tip II aşırı duyarlılık reaksiyonları ile oluşması
III. Pankreas adacıklarına karşı otoantikor gelişimi
IV. Pankreas adacıklarında amiloid birikimi

Yukarıda verilenlerden hangileri tip 2 diabetes mellitusun özellikleri arasındadır? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) I ve II
B) II ve III
C) II ve IV
D) I ve III
E) III ve IV

Doğru cevap: C

Makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları ile günümüzde morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olan diabetes mellitusun her iki tipinin klinikopatolojik özellikleri önem taşımaktadır.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Tip 1 diyabetin özellikleri... Çocukluk döneminde başlayan, insülitis görülen, pankreas adacıklarına karşı otoantikor üretimi, tip IV aşırı duyarlılık örneği, tedavi edilmeyenlerde ketoasidoz koması görülmesi

4. **Aşağıdakilerden hangisi Tip II diyabet patogenezinde yoktur?** (Eylül 98)

A) Otoimmünite
B) Periferik insülin resistansı
C) Relatif insülin yetmezliği
D) Obesite
E) GLUT 4 transpozisyonu

Doğru cevap: A

Diyabet tiplerinin birbirinden ayrımında geçen her kelimenin sınavda yüksek soru potansiyeli vardır.

Tip 2 DM, en sık görülen ve multifaktöriyel etiyolojili bir tiptir. Düzensiz insülin salınımı ve periferik dokularda insüline karşı direnç oluştuğu görülür:

- İnsülin eksikliği, **kısmen β hücrelerindeki GLUT (glukoz) taşıyıcılarının kaybından kaynaklanır.**
- İnsüline karşı direncin özellikle postreseptör sinyal iletimindeki bozukluklarla oluştuğu düşünülmektedir.
- Şişmanlığın hiperinsülinemiye yol açışı sık görülen bir durumdur.
- Genetik yatkınlık oranı çok yüksektir (Tip I'e göre de çok daha yüksek).

Tip I diyabetin patogenezinde **otoimmünite, immünolojik mekanizmalar** ve **ağır insülin yetmezliği** rol oynar. Genetik olarak ikizlerde % 50 görülürken; tip II diyabet % 90 - 100 oranında ikiz kardeşlerde görülür.

Pankreas Hastalıkları ve Patolojisi

Tip II diabetin HLA ile ilgisi yok iken Tip I diyabetin **HLA - D** ile ilişkisi vardır.

5. **Aşağıdaki diabetes mellitus tiplerinden hangisinde glukokinaz enzim inaktivasyonu görülür?** (Eylül 2012)

A) Tip 1 diabetes mellitus
B) Neonatal diabetes mellitus
C) Gestasyonel diabetes mellitus
D) Tip 2 diabetes mellitus
E) Mitokondriyal diabetes mellitus

Doğru cevap: C

Zor ve detaylı bilgiyi sorgulayan bir soru.

Glukokinaz enzim inaktivasyonu:

- MODY tip 2 (Maturity Onset Diabetes of Young- OD geçişli)
- Gestasyonel diabetes mellitusa neden olur.

Özellikle **glikokinaz enzim mutasyonlu** kişilerin %50'sinde gestasyonel diabetes mellitus ortaya çıkmaktadır. Şıklarda MODY tip 2 olmadığı için cevap **gestasyonel diabetes mellitus** olur.

Tip 1 diabetes mellitusta ana mekanizma insülin salgılayan Beta hücrelerinin T lenfositlerce otoimmün yıkımıdır.

Neonatal diabetes mellitusta ATP bağımlı potasyum kanallarının regülasyonundan sorumlu genler mutasyona uğrar. Bu kanallar aktive olur ve membran hiperpolarizasyonundan dolayı insülin sentezlenemez.

Tip 2 diabetes mellitusta insülin direnci ve insülin skresyon azlığı söz konusudur.

Mitokondriyal diyabetes mellitus ise maternal geçişli diyabet ve sağırlık ile karakterizedir.

6. **Aşağıdakilerden hangisi diyabetin geç dönem komplikasyonlarından biri değildir?** (Eylül 2003)

A) Mikroanjiyopati
B) Periferik ateroskleroz
C) Diffüz glomerüloskleroz
D) Nöropati
E) Staz ülseri

Doğru cevap: E

Çok geniş bir konu başlığı olan diyabet komplikasyonları ile ilgili bir soru. Komplikasyon o kadar çok ki, bu nedenle şıkları elemek daha kolay. Staz ülseri alakasız olmuş.

Diyabetin komplikasyonları;

1. **Akut komplikasyonlar:** Hipoinsülinemi sonucu glukoz kullanımının uygunsuz oluşunun sonucudur. **Ketoasidoz koması, hiperozmolar koma** gibi tabloları içerir.

2. **Uzun süreli komplikasyonlar:**

- **Pankreas**
  - Özellikle Tip I'de adacıkların sayı ve boyutları azalır.
  - Diyabetik annelerin bebeklerinde ise sayı ve boyutları artmıştır **(Nesidioblastoz).**
  - Adacıklarda lökosit infiltrasyonu (insülit) temelde T hücrelerini içerir.
  - Özellikle Tip II olgularda β hücre adalarında amiloid birikimi.
- **Vasküler sistem**
  - **Ateroskleroz:** Tip I ya da II DM'un başlangıcından sonra birkaç yıl içinde özellikle aorta, büyük ve orta boy arterlerde giderek ağırlaşan ateroskleroz gelişir.
  - Klasik ateroskleroz komplikasyonları DM nedenli ölümün en sık nedenidir.
  - **Hiyalin arterioskleroz:** Hipertansiyonun bulgusudur ama diyabetiklerde de artmıştır.
  - Alt ekstremite gangrenleri: Normal topluma oranla 100 kat sık izlenir; ateroskleroz nedenli beslenme bozukluğu temeliyle başlar.
  - **Diyabetik mikroanjiyopati:** Özellikle deri, iskelet kası, retina, glomerül ve renal medullada belirgin diffüz bazal membran kalınlaşması görülür. Hiperglisemi ve AGE'ler etkendir. Diyabetik mikroanjiyopati, nefropati, nöropati ve retinopatinin diyabetteki ana nedenidir. Diyabetlilerde artmış trombosit yapışkanlığı, obezite ve hipertansiyon gibi yan faktörler vasküler komplikasyonları arttırır.
- **Diyabetik Nefropati**
  - En şiddetli etkilenen organlardır. Böbrek yetmezliği önemli ölüm nedenidir.
  - **Glomerül tutulumu diffüz glomerüloskleroz, nodüler glomerüloskleroz Kimmelstiel-Wilson ve/veya eksüdatif lezyonlar şeklinde olur.**
  - Renal vasküler tutulum bulguları: Renal arterioskleroz ve dolayısıyla benign nefroskleroz şeklindedir. Hipertansiyon gelişebilir. Böbrekte hem afferent hem efferent arteriyollerde hyalin arteriyoloskleroz izlenir. Bazal membran kalınlaşır.
  - Bakteriyel üriner sistem enfeksiyonları piyelonefrit ve renal papilla nekrozu formunda görülür.
  - Ayrıca tübül epitelinde şeffaf vakuolize görünüm saptanır (Armani - Ebstein lezyonu).

- **Oküler Komplikasyonlar**
  - **Diyabetik retinopati, katarakt formasyonları ve glokom nedeniyle görme kaybı oluşur.**
  - Hemen tüm hastalar etkilenir. Vaskülarizasyon ve fibrozis görülürse (proliferatif retinopati) körlüğe yol açar. Retinal hemorajiler, kapillerlerin kalınlaşması ve mikroanevrizmalar şeklinde nonproliferatif nöropatilerde olur.
- **Nöropati**
  - **Motor ve duyusal periferik nöropati:** Sıklıkla alt ekstremiteleri simetrik olarak tutar. Schwann hücresi ve akson hasarı, miyelin dejenerasyonu görülür.
  - **Otonomik nöropati:** Seksüel impotans bağırsak ve mesane disfonksiyonu izlenir.
  - **Fokal nörolojik tutulum (diyabetik mononöropati):** Sıklıkla mikroanjiyopatik damar lezyonlarına sekonderdir.
- **Enfeksiyon**
  - Hastalarda belirgin enfeksiyon duyarlılığı söz konusudur. En sık karşılaşılan enfeksiyonlar; deri (Candida) ve böbrek (nekrotizan renal papillitin eşlik ettiği ya da etmediği pyelonefrit) enfeksiyonlarıdır.
- **Diğer**
  - Nekrobiosis lipoidica: Diyabetiklerde görülen bir deri hastalığıdır.
  - Diyabetik embriyopati: Diyabetik anne çocuğunda (Bak. Nesidioblastozis) NRDS nedenli mortalite olasılığı artar, yüksek doğum ağırlığı, makrosomia, pankreasta artmış endokrin doku miktarı görülür. Konjenital malformasyon olasılığı artmıştır.

Diabetes Mellitus Sınıflaması

- **Tip 1 diyabet (ß-hücre hasarı, tam insülin eksikliği)**
  - İmmün-aracılı
  - İdiopatik
- **Tip 2 diyabet (insülin rezistansı ve ß-hücre disfonksiyonu)**
- **ß-hücre fonksiyonundaki genetik defektler**
- **MODY mutasyonları:**
  - Hepatosit nükleer faktör 4α, MODY1
  - Glukokinaz, MODY2
  - Hepatosit nükleer faktör 1α, MODY3
  - Pankreatik ve duodenal homeobox 1, MODY4
  - Hepatosit nükleer faktör 1ß, MODY5
  - Nörojenik diferansiyasyon faktörü 1, MODY6
  - Neonatal diyabet
  - Mitokondriyal DNA mutasyonlarına bağlı maternal geçişli diyabet ve sağırlık
  - Proinsülin dönüşümündeki defektler
  - İnsülin gen mutasyonları
- **İnsülin aktivitesindeki genetik defektler**
  - Tip A insülin rezistansı
  - Lipoatrofik diyabet

Diabetes Mellitus Sınıflaması

- **Ekzokrin pankreatik defektler**
  - Kronik pankreatit
  - Pankreatektomi/travma
  - Neoplazi
  - Kistik fibrozis
  - Hemokromatozis
  - Fibrokalkülöz pankreatopati
- **Endokrinopatiler**
  - Akromegali
  - Cushing sendromu
  - Hipertiroidizm
  - Feokromositoma
  - Glukagonoma
- **Enfeksiyonlar**
  - CMV
  - Coxsackie B virüs
  - Konjenital rubella
- **İlaçlar**
  - Glukokortikoidler
  - Tiroid hormonu
  - İnterferon-α
  - Proteaz inhibitörleri
  - ß-adrenerjik agonistler
  - Tiazidler
  - Nikotinik asit
  - Fenitoin (Dilantin)
  - Vacor
- **Diyabet ile ilişkili genetik sendromlar**
  - Down sendromu
  - Klinefelter sendromu
  - Turner sendromu
  - Prader-Willi sendromu
- **Gestasyonel diabetes mellitus**

Diabetes Mellitus İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **MODY1'deki gen mutasyonu...** Hepatosit nükleer faktör 4α
2. **MODY2'deki gen mutasyonu...** Glukokinaz
3. **MODY3'deki gen mutasyonu...** Hepatosit nükleer faktör 1α
4. **MODY4'deki gen mutasyonu...**Pankreatik ve duodenal homeobox 1
5. **MODY5'deki gen mutasyonu...** Hepatosit nükleer faktör 1ß
6. **MODY6'daki gen mutasyonu...** Nörojenik diferansiyasyon faktörü 1
7. **Tip 2 diyabet nedeni endokrinopatiler...** Akromegali, cushing sendromu, hipertiroidizm, feokromasitoma, glukagonoma
8. **Tip 2 diyabet nedeni olan enfeksiyonlar...**CMV (sitomegalovirüs), coxsackie B virüs, konjenital rubella
9. **Diyabet ile ilişkili genetik sendromlar...** Down sendromu, Klinefelter sendromu, Turner sendromu, Prader-Willi sendromu

ADACIK HÜCRELİ TÜMÖRLER

1. Somatostatin, pankreasın aşağıdaki hücrelerinin hangisinden salgılanır? (Nisan 2012)

A) B hücreleri **B)** D hücreleri
C) A hücreleri **D)** PP hücreleri
E) Kulchitsky hücreleri

Doğru cevap: B

Pankreas hormonlarının salgılandıkları hüceler ve bu hücrelerden çıkan tümörlerin hormonal kliniklerini bilmemiz gerekir.

Pankreas adacık hücreleri ve sentezledikleri hormonlar:

- **Beta hücreleri insülin** sentezler.
- **Alfa hücreleri glukagon** sentezler.
- **Delta hücreleri somatostatin** sentezler
- **PP hücreleri pankteatik polipeptid** sentezler.

Enterokromaffin hücreler (Kulchitsky hücreleri) ise **seratonin** sentezler.

2. Otuz beş yaşındaki kadın hasta; karında ağrı ve yanma, uzun süredir devam eden diyare şikâyetleriyle başvuruyor. Endoskopik incelemede; mide, duodenum ve jejunumda multipl ülserler saptanıyor. Ülser tedavisine yeterli yanıt alınamıyor.

Bu hastada görülmesi beklenen en olası tümör aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2015 Orijinal)

A) Menetrier hastalığı
B) Zollinger Ellison sendromu
C) Polistemia vera
D) Gastrik karsinom
E) Pankreas karsinomu

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

En sık görülen malign pankreas adacık hücreli tümörü aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2015 BENZERİ)

A) VIPoma
B) Gastrinoma
C) İnsülinoma
D) Somatostatinoma
E) Glukagonoma

Doğru cevap: B

Pankreas adacık tümörleri özellikle klasik klinik bulguları ile sorulurlar.

Zollinger–Ellison Sendromu (Gastrinoma):

- **En sık malign** adacık hücreli tümördür.
- Tipik triad; **gastrik asid hipersekresyonu; birden fazla bazen ince bağırsakta multipl peptik ülserler ve gastrin yüksekliğidir.**
- %60 olguda tümör **maligndir**. Lenf nodu metastazı sıktır. En sık pankreasta ve duodenumda izlenir.
- MEN I olgularında en sık duodenuma yerleşir.

Beta hücreli Tümör (İnsülinomalar)

- **En sık görülen** adacık hücreli tümörlerdir.
- **İnsülin yapımında artışa** bağlı hipoglisemi izlenebilir. Bu olgularda serum glukozu 50 mgr/dL'nin altına indiğinde bulgu verirler.
- Semptomlar; terleme, çarpıntı, anksiyete, konfüzyon, stupor, bilinç kaybıdır. Bu ataklar glukoz verilmesi ile hızlı düzelirler (oral ya da İV).
- **Sıklıkla benigndir.** İmmünhistokimya ve EM ile beta granüllerinin gösterilmesi kesin tanıdır.

Alfa Hücreli Tümörler (Glukagonomalar)

- Plazma glukagonunda aşırı artışla karakterizedir.
- 40-70 yaş arası, peri-post menapozal kadınlarda sık görülür.
- Hafif DM özellikleri, yer değiştiren (migratuvar) nekrotizan deri eritemleri, anemi, kilo kaybı, depresyon, derin ven trombozu gelişimine meyil sıklıkla bulunur.

Delta Hücreli Tümör (Somatostatinomalar)

- Plazmada **somatostatin anormal yüksekliği**, DM özellikleri, kolelitiazis, steatore, hipoklorhidri - aklorhidri ile karakterizedir.

VIP-oma (Diarrheogenic Adacik Hücreli Tümör; Verner-Morrison Sendromu)

- Sulu diyare, hipovolemi, hipokalemi, aklorhidri ve nöral krest (nöroendokrin veya karsinoid tümör) tümörleriyle birliktelik tipiktir.
- Prostaglandin üretir, **maligndir.**

Menetrier hastalığı, TGF alfa'nın aşırı salınmasına bağlı olarak gelişen, makroskopik olarak mide mukozal kabarıklarının aşırı büyümesi ve mukozal epitel hücrelerinde aşırı hiperplazi ile karakterizedir. Erişkinlerde premaligndir.

Polisitemia vera, artmış Hb konsantrasyonu ve eritrosit miktarı ile karakterize bir idiyopatik kronik miyeloproliferatif hastalıktır.

Gastrik karsinom, bir adenokarsinomdur. Aşırı asit salgılanması gibi özelliği yoktur.

Pankreas karsinomu, bir adenokarsinomdur. Aşırı asit salgılanması gibi özelliği yoktur.

3. **Çocukta aşırı asit salınımı, antiasidlere dirençli peptik ülser ve diyareye neden olabilen tümör aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 93)

A) Gastrinoma
B) Vipoma
C) İnsülinoma
D) Somatostatinoma
E) Glukagonoma

Doğru cevap: A

Zollinger Ellison sendromu - gastrinoma ilişkisi çok sorulan bir konudur.

Zollinger Ellison sendromunun görüldüğü **gastrinomalarda** ilaca dirençli multipl ülserler, diare ve artmış asit düzeyi vardır.

2. sorunun açıklamasına bakınız.

En iyi prognozlu adacık hücreli tümör insülinoma iken kötü prognozlusu ise glukagonamadır.

4. **Hiperinsülinizmle seyreden pankreas tümörlerinde <u>en sık</u> rastlanılan patoloji aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 96)

A) Adacık hücre hiperplazisi
B) Pankreas kanseri
C) Nesidioblastozis
D) Soliter adenom
E) Zollinger Ellison sendromu

Doğru cevap: D

Hiperinsülinizm yapan pankreas adacık lezyonlarının incelenmesinde **% 70 soliter adenom**, % 10 multipl adenom ve % 10 karsinom saptanır.

Adacık hücre hiperplazisi diyabetik anne çocuğunda, ciddi **Rh uygunsuzluğu** ile doğan çocuklarda ve Beckwith -Wiedeman sendromunda görülür.

Pankreas kanseri, bir adenokarsinomdur, insülin salgılamaz.

Nesidioblastozis, diyabetik annelerin bebeklerinde pankreas adacıklarının sayı ve boyutlarının artmasıdır.

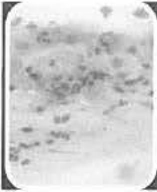
Zollinger –Gllison sendromu gastrin salgılayan tümör ile ilişkilidir.

Adacık Hücreli Tümörler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Pankreasın en sık görülen adacık hücreli tümörü...** İnsülinoma
2. **En sık benign pankreas adacık hücreli tümörü...** İnsülinoma
3. **MEN (Multipl Endokrin Neoplazi) sendromları ile birliktelik gösterebilen pankreasın adacık hücreli tümörleri...** İnsülinoma ve gastrinoma (en sık)
4. **En sık görülen malign adacık hücreli tümörü ...** Gastrinoma
5. **Dolaşan nekrotuvar eritemlerin görüldüğü pankreas adacık hücreli tümörü...** glukagonoma
6. **Diabetes Mellitus , kolelitiazis, steatore, hipoklorhidri-aklorhidrinin görüldüğü pankreasın adacık hücreli tümörü...** Somatostatinoma
7. **Hipovolemi ve hipokaleminin görüldüğü pankreasın adacık hücreli tümörü...** VIPoma

Pankreas Anomalileri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Pankreasın en sık konjenital anomalisi...** Pankreas divisum
2. **Ektopik pankreas dokusunun en sık görüldüğü yerler...**mide ve duodenum
3. **Pankreas agenezisi en sık hangi mutasyonu içerir...** PDX1



BÖBREK HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

GLOMERÜLER HASTALIKLAR

1. **Aşağıdakilerden hangisi, glomerül bazal membran yapısında yer almaz?** (Nisan 2012)

   A) Kollajen B) Fibronektin
   C) Podosin D) Entaktin
   E) Laminin

Doğru cevap: C

Bu soru detay bilgiyi sorgulamaktadır.

Glomerülün yapısı (içten dışa doğru):

- **Kapiller damarlar ve endotel hücreleri**
- **Glomerüler bazal membran (GBM)**
  - Tüm kapiller yumak boyunca seyreder.
  - Lamina rara interna, lamina densa ve lamina rara eksterna tabakalarından oluşur. Bazal membran (-) yüklüdür.
  - **Bu (-) yükü glikozaminoglikanlar verir ve proteinüriyi engeller.**
  - **Tip 4 kollajen, laminin, fibronektin, entaktin ve glikozaminoglikanlar** bazal membranı oluştururlar.
- **Visseral epitelyal hücreler (podositler)**
  - GBM'nin lamina rara eksternasına yapışan ayaksı çıkıntıları vardır. Dolayısıyla bunlar da tüm kapiller yumağı takip ederler.
  - **Bölünme yetenekleri yoktur.**
  - **Nefrin, aktin, CD2AP ve podosin** denilen yapılar içerirler. Bu yapılar filtrasyon yarığı (slit) yapısına katılırlar.
- **Paryetal epitel hücreleri**
  - **Bowman kapsülünün dış epitel tabakasıdır.**
  - **Kresentrik glomerülonefritte çoğalarak yarımay** oluşumuna neden olurlar.

2. **Aşağıdaki hastalıkların hangisinde böbrek glomerüllerinde patolojik bir bulgu görülmez?** (Nisan 88)

   A) Multipl miyeloma B) Multipl skleroz
   C) Sistemik lupus eritematozus D) Diabetes mellitus
   E) Amiloidozis

Doğru cevap: B

Sistemik hastalıkların glomerül yapılarını etkileyebilmesi için kan yoluyla glomerüllere ulaşması ve burda birikim ya da inflamasyon yoluyla hasar vermesini bekleriz. MS'in böyle bir özellikği yoktur.

Multipl skleroz böbrekte patoloji oluşturmaz.

Multipl miyelomda, miyelom böbreği denen patoloji, **amiloidoziste** amiloid birikimi, diyabette **diyabete spesifik nodüler glomerüloskleroz** görülür.

SLE'de **Wire - loop** görünümünü de içeren değişik patolojiler oluşur.

3. **Lipoid nefrozda en belirgin değişiklik aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 98)

   A) Endotel proliferasyonu
   B) Mesangial fibrozis
   C) Podositlerde düzleşme
   D) Bazal membranda kalınlaşma
   E) Lökositlerde artış

Doğru cevap: C

Lipoid nefrozun kelime kelime tüm özellikleri TUS'ta sorulur.

Minimal Change Hastalığı (Lipoid Nefroz):

- Çocuklarda nefrotik sendromun **en sık** sebebidir.
- Bazen bir üst solunum yolu enfeksiyonunu ya da aşılamayı takiben görülür.
- **Işık mikroskobik bulgu yoktur.**
- **Elektron mikroskobunda podositlerin diffüz kaybı izlenir.**
- Podositte (visseral epitel hücresi) hasar vardır. Burada hasar yapan diğer bir hastalık FSGS'dir.
- **İmmünolojik olarak hiçbir şey birikmez..**

Klinik:

- **Sadece nefrotik sendrom yapar.** Küçük proteinler ve özellikle **albümin** kaybı olur **(selektif proteinüri).**
- **Serum kompleman düzeyi normaldir**
- Prognoz iyidir. %90'ı kısa bir **steroid tedavisine yanıt verir.** Steroide yanıt vermiyorsa **FSGS** düşünülür.
- NSAİD ilaç kullanımından sonra olabilir. NSAİD kullanımı sonrasında membranöz glomerülonefrit ve analjezik nefropatisi de gelişebilir.
- Atopik hastalıklara birlikteliği vardır (Egzema-rinit).
- Erişkinde görüldüğü zaman en sık Hodgkin lenfoma, diğer lenfomalar ve lösemi araştırılmalıdır.

DİKKAT !

- Işık mikroskobunda normal bulgular!!!
- IF mikroskobunda normal bulgular!!!

Endotel proliferasyonu diyabette, **mezengial fibrozis** son dönem glomerülopatilerde, **bazal membranda kalınlaşma** membranöz glomerülonefritte, **lökositlerde artış** difüz proliferotif glomerülonefritte **görülür.**

Hastalık	Nefrotik	Nefritik
Minimal Değişiklik Hastalığı	+ + + +	-
Membranöz Glomerülonefrit	+ + + +	+
Fokal Segmental Glomerüloskleroz	+ + +	+ +
Mezengioproliferatif Glomerülonefrit*	+ +	+ +
Membranoproliferatif Glomerülonefrit	+ +	+ + +
Proliferatif Glomerülonefrit**	+	+ + +
Kresentik Glomerülonefrit***	+	+ + + +

* = Örn. Ig A nefropatisi
** = Örn. Poststreptokoksik glomerülonefrit
*** = Örn. ANCA (+) glomerülonefrit, anti-glomerül bazal membran nefriti

4. **Çocuklarda <u>en sık</u> nefrotik sendrom sebebi aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2000)

   A) Poststreptokokal glomerülonefrit
   B) Membranöz glomerülonefrit
   C) IgA nefropatisi
   D) Good - Pasture sendromu
   E) Lipoid nefroz

Doğru cevap: E

3. sorunun açıklamasına bakınız.

Nefrotik sendromun çocuklardaki en sık sebebi **lipoid nefroz,** erişkinlede en sık primer nedeni **fokal segmental glomerülosklerozdur.**

Çocukta en sık **nefritik sendrom** nedeni **poststreptokoksik glomerülonefrittir.**

5. **Çocukluk çağında görülen nefrotik sendromun <u>en sık</u> nedeni aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2002)

   A) Membranoproliferatif glomerülonefrit
   B) Diffuz membranöz glomerülonefrit
   C) Minimal değişiklik hastalığı
   D) IgA nefropatisi
   E) Fokal segmental glomerülonefrit

Doğru cevap: C

3. sorunun açıklamasına bakınız.

6. **Lipoid nefrozda gözlenen proteinürinin nedeni aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2006)

   A) İn situ immün kompleks depolanması
   B) Sitotoksik antikorlar
   C) Alternatif kompleman yolağının aktivasyonu
   D) Sitotoksik T hücre reaksiyonu
   E) Glomerüler polianyon kaybı

Doğru cevap: E

3. sorunun açıklamasına bakınız.

Lipoid nefrozun patogenezi çok soruldu ama neden proteinüri yaptığı hiç sorulmamıştı. Bu soruyu yaparken unutmayalım podositler kaybolurken negatif yükleri de kaybolur.

Epitelyal zedelenme sonucunda glomerüllerdeki **polianyonik moleküller kaybolur** ve **proteinüriye** yol açar. Glomerüller polianyonlar, glomerüler bazal membranın (GBM) elektrik yükünü oluşturur. Negatif elektrik yüklü GBM nötral ve katyonik molekülleri, anyonik moleküllerden daha kolay geçirir. Bu hastalıkta polianyonların kaybıyla (-) elektriksel yük azalır ve **albüminüri meydana gelir.**

7. Yaygın ödemle getirilen 5 yaşındaki çocuk hastanın tetkiklerinde masif albüminüri ve hiperkolesterolemi saptanıyor. Hipertansiyonu olmayan hastanın serum üre ve kreatinin değerleri normal bulunuyor.

   Hastanın böbrek biyopsininin ışık mikroskobik incelemesinde aşağıdakilerden hangisinin görülmesi <u>en olasıdır</u>? (2018 Şubat Orijinal)

   A) Glomerüllerde kresentler
   B) Normal glomerüler bazal membran
   C) Glomerüllerde diffüz hücre proliferasyonu
   D) Glomerül ve damarlarda amiloid birikimi
   E) Glomerüloskleroz

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren 3 yaşındaki çocukta nefrotik sendrom gelişiyor. Yapılan böbrek biyopsisi, ışık mikroskobik incelemede normal olarak bulunuyor.

Bu hastada <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir? (2018 Şubat BENZERİ)

A) Akut post streptokoksik glomerülonefrit
B) Minimal değişiklik hastalığı
C) Anti-glomerül bazal membran nefriti
D) Amiloidoz
E) Fokal segmental glomerüloskleroz

Doğru cevap: B

Klinik ve histopatolojiyi beraber soran basit bir soru.

- **Minimal Değişiklik Hastalığı**
  - Çocuklarda nefrotik sendromun en sık nedenidir. Sıklıkla idiopatiktir ancak üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra da görülebilir. Böbrek biyopsisi ışık mikroskobisinde normaldir. Ancak elektron mikroskobisinde podositlerin ayaksı çıkıntılarında silinme görülür. İyi prognozludur.
- **Akut poststreptokoksik glomerülonefrit**
  - A grubu beta hemolitik streptokok farenjiti veya deri enfeksiyonundan 2-3 hafta sonra başlayan nefritik sendrom tipiktir. Biyopside glomerüllerde diffüz hücre proliferasyonu ve elektron mikroskobisinde tipik hörgüçler görülür.
- **Anti-Glomerül Bazal Membran Nefriti**
  - Nefritik sendrom yapar.Tip 4 kollajene karşı antikorlar ile karakterizedir. Bazal membranda immünfloresan incelemede lineer birikim görülür. Ayrıca kresent oluşmasına da neden olur.
  - Kresentin glomerülonefrit en kötü prognozlu glomerülonefrittir. Masif hematüriye neden olan hastalıklar kanamayı durdurmak için kresent oluşmasına neden olurlar.
- **Amiloidoz**
  - Sistemik amiloidozise neden olan hastalıkların böbrek tutulumudur. Birikim özellikle glomerüllerde olur. Kongo kırmızısı ile amiloid birikimi gösterilebilir.
- **Fokal segmental glomerüloskleroz**
  - Orak hücreli anemi, obesite, intravenöz ilaç bağımlıları ve AIDS hastalarında görülür. Temel mekanizma glomerüllerde hipertrofidir. Nefrotik ve nefritik sendroma neden olabilir. Biyopside böbreğin bazı glomerülleride (fokal), tutulan glomerüllerin bir segmentinde (segmental) skleroz görülür.
- **Glomerüloskleroz**
  - Fokal veya diffüz olabilir. Diffüz skleroz, glomerülonefritlerin en son evre bulgusudur.

8. **Erişkinde en sık görülen nefrotik sendrom nedeni aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2004)

   A) Lipoid nefroz
   B) Mezengial proliferatif glomerülonefrit
   C) Membranöz glomerülonefrit
   D) Fokal proliferatif glomerülonefrit
   E) Fokal segmental glomerüloskleroz

Doğru cevap: E

Son yıllarda güncellenen bilgilerden biri de erişkinlerde en sık görülen primer nefrotik sendrom nedenidir. Cevap: FSGS

Erişkinde en sık görülen nefrotik sendrom nedeni **fokal segmental glomerüloskleroz** olup primer nefrotik sendrom olgularının **% 35'ini**, membranöz glomerülonefrit % **30**'unu oluşturur.

Nefrotik sendromda etyoloji (Robbins 8. Baskı)

Sebep	Prevalans (%)	
	Çocuk	Erişkin
Membranöz GN	5	30
Minimal değişim hastalığı	65	10
Fokal segmental glomeruloskleroz	10	35
Membranoproliferatif GN	10	10
IgA nefropatisi ve diğerleri	10	15

9. **Glomerüllerin bir kısmında, glomerülün bir bölümünü etkileyen kapiller kollaps, matriks artışı ve kapiller boyunca plazma proteinlerinin depolandığı glomerülonefrit tipi aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2014 Orijinal)

   A) Minimal değişiklik hastalığı
   B) Fokal segmental glomerüloskleroz
   C) Membranoproliferatif glomerülonefrit
   D) Membranöz glomerülonefrit
   E) Good-Pasture sendromu

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Glomerülleri kısmen tutan ve mezangiumda Ig M birikimi ile karakterize hastalık aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2014 BENZERİ)

A) Akut poststreptokoksik glomerülonefrit
B) Fokal segmental glomerüloskleroz
C) Ig A nefropatisi
D) Membranoproliferatif glomerülonefrit
E) Kresentrik glomerülonefrit

Doğru cevap: B

FSGS, adından da anlaşıldığı gibi, tutulumındaki fokal ve segmental özellik nedeniyle TUS'ts sık sorulan konulardan biridir.

Fokal Segmental Glomerüloskleroz:

- **Primer Hastalık:**
  - **NPHS1 geni:** Nefrin proteinini kodlar. Mutasyonunda Finnish tip kojenital nefrotik sendrom meydana gelir.
  - **NPHS2 geni:** Podosin proteinini kodlar. Mutasyonunda OR FSGS gelişir.
  - **Podosit aktin-bağlayıcı protein** mutasyonunda OD FSGS gelişir.
  - **TRPC6 geninde** mutasyon erişkin başlangıçlı FSGS'ye neden olur.
- **Sekonder hastalık:**
  - Renal yıkılım nefropatisinin komponenti olarak
  - **HIV enfeksiyonu gibi başka koşullarla birlikte (HIV ile ortaya çıkan FSGS'nin kollapsing varyantıdır.**

Böbrek Hastalıkları ve Patolojisi

- İntravenöz ilaç bağımlıları
- Orak hücreli anemi
- Obezite

- **Morfoloji:**
  - Fokal tutulum nedeniyle biyopsi negatif olabilir, bu nedenle lipoid nefrozdan ayırıcı tanısı yapılmalıdır.
  - FSGS'de daha yüksek hematüri ve hipertansiyon insidansı vardır, proteinüri non-selektiftir ve steroide yanıtı kötüdür.
  - Başlangıçta bazı glomerüller etkilenir **(fokal).** Progresyonla tüm korteks tutulabilir. Histolojide, damar yumaklarının bazılarının tutulduğu diğerlerinin intakt kaldığı görülür **(segmental).**
  - Lezyonda mezengial matriks artmıştır, fibrozis (skleroz) görülür. Bazal membranlar kollapsedir, hyalin bir materyal depolanır, lipid damlacıkları izlenir. Nadiren tüm glomerülde skleroz görülür (global skleroz).
  - **IF'da mezengiumda Ig'ler (özellikle IgM) ve kompleman (C3) birikimi görülür.**
  - EM'de visseral epitel hücrelerinde lipoid nefrozdaki gibi ayakçık kaybı görülür, BM'den epitel ayrışması daha şiddetlidir.
  - **Podositte hasar; minimal değişiklik hastalığı ve FSGS'de görülür.**

Minimal değişiklik hastalığı (Lipoid nefroz): Çocuklarda nefrotik sendromun en sık sebebidir. Tek değişiklik elektron mikroskobunda podositlerin ayaksı çıkıntılarında silinmedir. Steroide iyi yanıt verir. Selektif proteinüri vardır.

Membranoproliferatif glomerülonefrit: Bazal membranda çiftleşme (tren rayı) görünümü izlenir.

Membranöz nefropati: Erişkinde nefrotik sendromun sık sebeplerindendir. Bazal membranda İgG ve İmmünohistokimyada diken kubbe görünümü izlenir. Lezyonlarda inflamatuar hücre bulunmaz.%40 2-20 yıl içinde böbrek yetmezliğine gider. İç organ malignitelerine (Akciğer, meme kanseri) ve ilaç kullanımına bağlı gelişebilir.

Kresentrik nefrit (RPGN Tip 1- Good Pasture sendromu): Renal fonksiyonun hızlı ve ilerleyici kaybı ile karakterizedir. Ağır oligüri ve haftalar aylar içinde böbrek yetmezliğinden ölüm (tedavisizse) olur. Histolojik tablo glomerüllerin çoğunda **kresentler** oluşmasıdır. Bowman kapsülünün **pariyetal epitel hücrelerinin proliferasyonu ve monosit makrofaj infiltrasyonu** ile karakterizedir.

Akut poststreptokoksik glomerülonefrit, Beta hemolitik streptokok enfeksiyonlarından sonra görülen böbrek tutulumudur. glomerüllerin tüm segmentlerinde hörgüç tarzında granüler nötrofilden zengin inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve kompleman depolanması görülür.

IgA nefropatisi; Glomerüllerde fokal mezengial ve paramezengial birikim olur. Mezengiumda **IgA, IgA ile oluşan immun kompleksler, C3, properdin** minimal miktarlarda IgG ve IgM de birikir.

10. Glomerüler bazal membranda çift konturlu görünüm aşağıdaki hastalıklardan hangisi için karakteristiktir? (Eylül - 97)

A) Lipoid nefroz
B) Berger hastalığı
C) Membranoproliferatif glomerülonefrit
D) Goodpasture sendromu
E) Akut glomerülonefrit

Doğru cevap: C

Glomerüllerdeki birikimler, özel görünümler her zaman her sınavda sorulur.

Membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN Tip 1):

- **Daha sıktır.**
- Kronik immün kompleks hastalıklarına (SLE, hepatit B, hepatit C (kriyogloblunemi ile birlikte), endokardit, ventriküloatriyal şant, kronik visseral apse, HIV enfeksiyonu ve şistozoma), alfa-1 antitripsin eksikliği, iç organ maligniteleri (KLL ve lenfoma), kompleman regülatuvar proteinlerinde herediter eksikliğe sekonder ortaya çıkabilir.
- Komplemanın klasik ve alternatif yolu aynı anda aktive olur.
- **Birikim subendotelyaldir.**
- **Kompleman** (C1, C3 vb.) ve Ig G birikir.
- **Çift kontur-Tramvay rayı manzarası görülür.**

MPGN Tip 2:

- **Daha kötü prognozludur.** Transplante edilen böbrekte %90 tekrarlar (en sık bu sonra FSGS tekrarlar).
- **C3 nefritik faktör patogenezde sorumludur.**
- Kompleman alternatif yoldan aktive olur. Kompleman kanda aşırı miktarda azalır.
- Parsiyel lipodistrofi hastalığında MPGN tip 2 ortaya çıkabilir.
- Birikim **lamina densada olduğu için dens depozit** hastalığı da denir.
- Kurdele benzeri (Ribbon-like) birikim olur.
- **Mezangiumda C3 birikir. Diğer komplemanlar ve Ig birikmez.**

Minimal değişiklik hastalığı (Lipoid nefroz): Çocuklarda nefrotik sendromun en sık sebebidir. Tek değişiklik elektron mikroskobunda podositlerin ayaksı çıkıntılarında silinmedir. Steroide iyi yanıt verir. Selektif proteinüri vardır.

IgA nefropatisi (Berger hastalığı); Glomerüllerde fokal mezengial ve paramezengial birikim olur. Mezengiumda **IgA, IgA ile oluşan immun kompleksler, C3, properdin** minimal miktarlarda IgG ve IgM de birikir.

Goodpasture sendromunda, **lineer** IgG, IgM ve C3 birikimleri görülür.

Böbrek Hastalıkları ve Patolojisi

Akut poststreptokoksik glomerülonefrit, Beta hemolitik streptokok enfeksiyonlarından sonra görülen böbrek tutulumudur. glomerüllerin tüm segmentlerinde hörgüç tarzında granüler nötrofilden zengin inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve kompleman depolanması görülür.

- **Tip - I - MPGN:** Kronik immün kompleks hastalığıdır **(Tip III rxn). Subendotelyal granüler IgG, C3,C4, C1qC1q birikimi vardır.**
- **Tip - II - MPGN:** Dens - depozit hastalığı olarak bilinir. Serumda komplemanı alternatif yolla aktive eden **C3 NeF (C3 -Nefritik faktör)** bulunur. Bazal membran laminadensasında ve mezangiumda **sadece C3** birikir. Kompleman sisteminin erken bileşenleri **(C1q,** C4) ile IgG yoktur.

** Tip I ve Tip II MPGN, **ultrastrüktürel incelendiğinde yani elektron mikroskobisi ile ayrılabilir. EM bulguları farklıdır.**

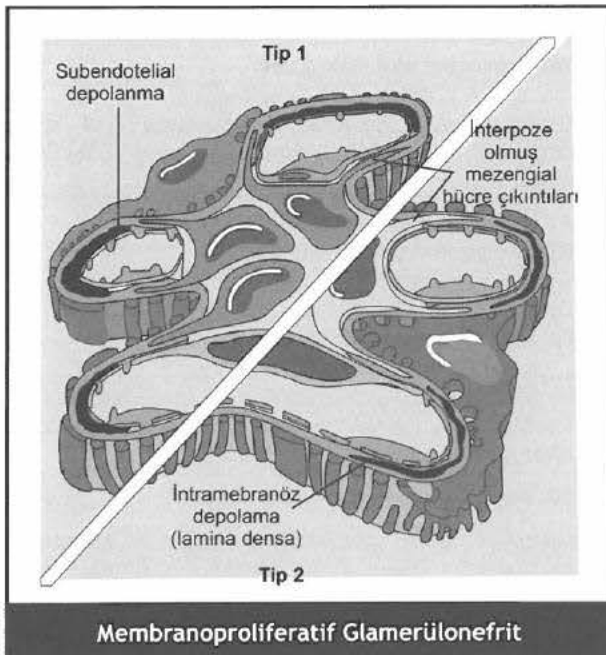
- Tüm bu birikimler **granüler** tarzdadır. Sadece Goodpasture sendromunda **lineer** birikim vardır.

11. Tip II membranoproliferatif glomerülonefrit tanısı alan nefrotik sendromlu bir hastanın böbrek biyopsisinde tanı koydurucu elektron - yoğun birikimler glomerülün neresine lokalize olur? (Nisan 2010)

A) Mezangiyum
B) Lamina densa
C) Subepitelyal alan
D) Subendotelyal alan
E) Bowman kapsülü

Doğru cevap: B

Glomerülonefrit gibi sık sorulan bir konuda, pek sorulmamış bir ayrıntı, zor, direkt bilgiyi ölçen bir soru.



Membranoproliferatif Glamerülonefrit

10. sorunun açıklamasına bakınız

Tip II'de, **BM lamina densasında**, elektron - dens, diffüz bir birikim görülür (Dens depozit hastalığı).

- **Fokal segmenter glomerüloskleroz gelişimi beklenen durumlar...** İditopatik (en sık); Sistemik hastalıklar; HIV infeksiyonu, Diabetes mellitus, Fabry hastalığı; Glomerüler kapiller hipertansiyon ile giden hastalıklar; Tek taraflı renal agenezi, Reflü nefropatisi (VUR), Orak hücreli anemi, İV ilaç (eroin) kullanımı, İnfektif endokardit; yıkım nefropatisi
- **Işık mikroskopide PAS-M boyası ile glomerül bazal membranında çift konturlu görünüm...** Membranoproliferatif glomerülonefrit (basal membranda çift sıralı görünüm)
- **Tip 1 MPGN;** İmmünflöresan inceleme IgG, C1q, C4, C3 birikimi; Elektron mikroskopik inceleme Subendoteliyal granüler immünkompleks birikimi
- **Tip 2 MPGN;** İmmünflöresan inceleme Sadece C3 birikimi; Elektron mikroskopik inceleme Difüz intramembranöz birikim
- **En sık görülen membranoproliferatif glomerülonefrit tipi hangisidir...** Tip 1 (%70)
- **C3 nefritik faktör hangisinde pozitiftir...** Membranoproliferatif glomerülonefrit tip 2 (Dens depozit hastalığı)

12. Aşağıdakilerden hangisi diffüz proliferatif glomerülonefrit oluşumuna daha sık neden olur? (Eylül 2004)

A) Wegener granülomatozu
B) Poliarteritis nodoza
C) A grubu beta hemolitik streptokoklar
D) Kızamıkcık
E) Herpes simpleks tip I virüsü

Doğru cevap: C

Diffüz proliferatif GMN, çok sık görüldüğü için özelliklerini bilmek zorundayız.

Akut Proliferatif Glomerülonefrit (Poststreptokokkal, Postenfeksiyöz)

- **En sık** glomerüler hastalıklardan biridir.
- **İmmün komplekslerden** kaynaklanır.
- Başlatıcı antijen egzojen ya da endojen olabilir (Endojen → SLE, Egzojen → **postenfeksiyoz glomerülonefrit**).
- β hemolitik streptokokların nefritojenik türleri bu hastalığa yol açabilir.
- Çoğu vakada ilk enfeksiyon farinks ya da deridedir.
- İmmün kompleks depozisyonu ile gelişir (tip 3 hipersensitivite).
- Sıklıkla 6-10 yaş arası çocukları tutsa da gençleri ve erişkinleri de etkileyebilir.
- Sıklıkla kendiliğinden iyileşir. **En iyi prognozlu glomerülonefrittir.** Az sayıda vaka kötü prognozlu tiplere dönüşebilir. Uzamış ağır proteinüri ve anormal GFR kötü prognoz kriterleridir. Erişkinlerde prognoz daha kötüdür.

- **Morfoloji:**
  - En karakteristik değişiklik uniform olarak, tüm glomerüllerin her yumağında **artmış selülaritedir.**
  - Artmış selülarite; mezengial, endotelyal proliferasyon, **nötrofilik** ve monositik infiltrasyon nedenlidir. Çok az vakada kresentik glomerülonefrit gelişebilir.
  - Elektron mikroskobisinde subepitelyal IgG ve kompleman depozitleri görülür. Bunlar 2 ayda kaybolur. İmmunfloresanda **mezengiumda ve bazal membranlar boyunca granüler tarzda Ig G, Ig M, C3 birikir (hörgüçler).**
  - Hörgüçler sadece bu hastalıkta görülmez, immün kompleks nefritlerinin çoğunda görülür.

Wegener granülomatozu, böbrekte pauci-immün hızı ilerleyen GMN yapar.

PAN, orta çaplı damarları tutan akut nekrotizan bir vaskülittir. Böbrek en sık tutulan organ olsa da glomerülonefrit tutulumu sık değildir.

Kızamıkçık, HSV gibi etkenlerle de GMN oluşsa da en sık nedenler değildir.

13. Hızlı ilerleyen glomerülonefriti belirleyen <u>en önemli</u> histopatolojik özellik aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2007)

A) Mezengial hücre proliferasyonu
B) Bazal membran kalınlaşması
C) Endokapiller hücresel proliferasyon
D) Kapiller lümenlerinde polimorf nüveli lökositler
E) Paryetal hücre proliferasyonu ve kresentler

Doğru cevap: E

Kresent oluşumu, hem mekanizması, hem alt grupları hem de morfolojik özellikleri açısından çok ama çok önemli bit TUS soru havuzudur.

Hızlı İlerleyen (Kresentik) Glomerülonefrit (RPGN):

Renal fonksiyonun hızlı ve ilerleyici kaybı ile karakterizedir. Tedavisiz olgularda ağır oligüri ve haftalar aylar içinde böbrek yetmezliğinden ölüm olur.

Histolojik tablo glomerüllerin çoğunda **kresentler** oluşmasıdır. Bowman kapsülünün **pariyetal epitel hücrelerinin proliferasyonu** ve **monosit makrofaj infiltrasyonu** ile karakterizedir.

Fibrinin Bowman mesafesinde birikmesi paryetal hücre proliferasyonunu başlatmaktadır.

Patogenez

İmmünolojik temelde 3 gruba ayrılır:

- **TIP I: Anti-glomerül bazal membran hastalığı**
  - Bazal membranda **IgG ve çoğu vakada C3'ün lineer birikimi** görülür.
  - Hem akciğer hem de böbrek bazal membnranına karşı antikorlar gelişirse **Goodpasture sendromu** denir.
  - Goodpasture sendromu ve anti-glomerül bazal membran nefriti plazmaferez tedavisinden fayda görürken diğer kresent nedenleri bu tedaviden fayda görmez.
  - Bazal membrandaki **tip 4 kollajenin alfa3 zincirinin non-kolajenöz** (NC!) kısmına karşı antikor gelişmiştir.
- **TIP II - İmmün kompleks nedenli:**
  - **İmmün kompleks nefritlerinin hepsinin komplikasyonu olabilir** (Akut poststreptokoksik glomerülonefrit, SLE, IgA nefropatisi, Henoch-Schönlein purpura gibi).
  - İmmünfloresanda tüm vakalarda **granüler depozitler izlenir**. Tedavisi, altta yatan hastalığın tedavisidir.
- **Tip III - Pauci-İmmün (En sık tip):**
  - **İmmün komponentlerin azlığı** ile karakterizedir. **Anti-GBM antikorları veya immün kompleksler gösterilemez.**
  - Bunların çoğu **antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) pozitiftirler** (vaskülitlerde rol oynar). Bu yüzden tip III, **Wegener, mikroskobik PAN gibi vaskülitlerin komponentidir**. Bazı hastalarda akciğer tutulumu da görülür.
  - **İmmünfloresanda Ig birikimi olmaması tipiktir.**

Morfoloji:

Böbrekler büyük, soluktur, yüzeyinde peteşiyal hemorajiler vardır. Alttaki sebebe göre fokal nekroz ve tromboz görülebilir. Histolojik görünüm glomerüllerde belirgin **yarımay** oluşumlarıdır. Yarımaylar zamanla Bowman boşluğunu kapatır ve glomerülü baskılar. Kresentte hücre tabakaları arasında fibrin lifleri vardır ve kresent oluşumunu bu fibrin kaçışı başlatır. Zamanla tüm kresentler **skleroza** gider

14. Glomerüllerde yarımay oluşumuna yol açan değişiklik aşağıdakilerden hangisine ikincildir? (Nisan 2008)

A) Nötrofil eksüdasyonu
B) Mezengial hücre proliferasyonu
C) Amiloid birikimi
D) Endotel proliferasyonu
E) Paryetal epitel hücre proliferasyonu

Doğru cevap: E

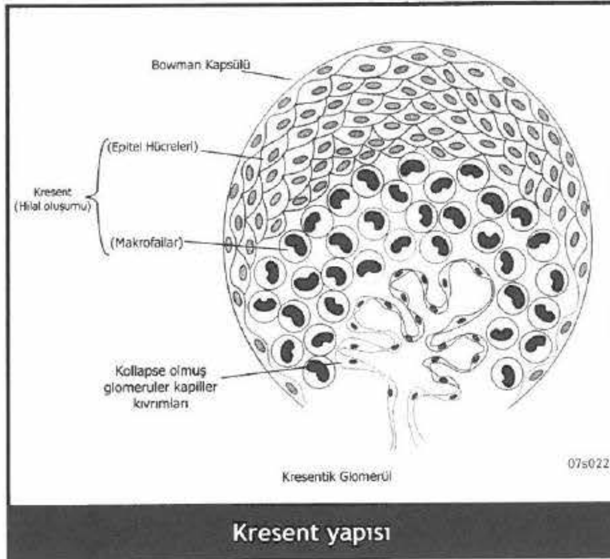
Patolojinin vazgeçilmez konu başlıklarından birisi olan glomerulonefritler birkez daha soruldu.

13. sorunun açıklamasına bakınız.

Histolojik tablo glomerüllerin çoğunda **kresentler** oluşmasıdır. Bowman kapsülünün **pariyetal epitel hücrelerinin proliferasyonu** ve **monosit makrofaj infiltrasyonu** ile karakterizedir.

- Kresent, glomerüler pariyetal hücre proliferasyonu ile oluşur. Visseral hücre proliferasyonu değil.
- **Kresentin en sık nedeni idiyopatiktir (% 50)**

Böbrek Hastalıkları ve Patolojisi



Kresent yapısı

15. Aşağıdaki mikroskopik glomerül değişikliklerinden hangisi hastalığın hızlı ve progresif olarak ilerleyeceğinin belirtisidir? (Nisan 2002)

A) Tüm glomerüllerde aşırı proliferasyon
B) Proliferasyona eksüdasyonunu eşlik etmesi
C) Segmental nekrozların varlığı
D) Yarımay şeklinde paryetal epitel proliferasyonu
E) Yaygın bazal membran kalınlaşması

Doğru cevap: D

Kresent oluşumunun mekanizması defalarca soruldu. Böbrek patolojisinde çok önemli bir konudur.

13. sorunun açıklamasına bakınız.

- Hilaller, Bowmann kapsülünde pariyetal epitel hücre proliferasyonlarıdır.

**** Bowman kapsülünün visseral yaprağı (podosit) çoğalmaz. Sadece FSGS'nin kollapsing varyantında çoğalırlar. Bu varyant ise AIDS'te görülür.**

16. Aşağıdakilerden hangisinde kronik glomerülonefrit gelişme riski daha yüksektir? (Eylül 2013 Orijinal)

A) Kresentrik glomerülonefrit
B) Minimal değişiklik hastalığı
C) Membranöz nefropati
D) Postenfeksiyöz glomerülonefrit
E) İg A nefropatisi

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki hastalıklardan hangisi bowman kapsülünün paryetal hücre proliferasyonuna sekonder ortaya çıkar? (Eylül 2013 BENZERİ)

A) Hızlı ilerleyen glomerülonefrit
B) Berger hastalığı
C) Akut poststreptokoksik glomerülonefrit
D) Membranöz glomerülonefrit
E) Lipoid nefroz

Doğru cevap: A

Glomerülonefritlerin kronik glomerülonefrite dönüşme oranları

- Hızlı İlerleyen (kresentik) GN % 90
- Membranoz GN % 50
- Fokal Glomerülosklerozis % 50 - 80
- Membranoproliferatif GN % 50
- IgA Nefropatisi % 30 - 50
- Poststreptokokal GN % 1 - 2

Glomerülonefritlerde ne kadar çok **kresent** oluşumu mevcut ise prognozun o kadar hızlı ve kötü gideceğine işaret eder. Kresentrik glomerülonefritlerde klinik daha hızlı bir şekilde kötü seyreder ve hızlıca kronik glomerülonefrite ilerler. **Kresentrik glomerülonefrit**in diğer ismi **hızlı ilerleyen glomerülonefrit**tir. Kresentler Bowman kapsülünün paryetal hücre proliferasyonu ile oluşur.

Minimal değişiklik hastalığı (Lipoid nefroz): Çocuklarda nefrotik sendromun en sık sebebidir. Tek değişiklik elektron mikroskobunda podositlerin ayaksı çıkıntılarında silinmedir. Steroide iyi yanıt verir. Selektif proteinüri vardır.

Membranöz nefropati: Erişkinde nefrotik sendromun sık sebeplerindendir. Bazal membranda İgG ve İmmünohistokimyada diken kubbe görünümü izlenir. Lezyonlarda inflamatuar hücre bulunmaz.%40 2-20 yıl içinde böbrek yetmezliğine gider. İç organ malignitelerine (Akciğer, meme kanseri) ve ilaç kullanımına bağlı gelişebilir. **Membranöz glomerülonefrit özellikle endojen antikoagülanların (Antitrombin III) idrarda kaybı ile karakterize bir hastalıktır. Dolayısıyla en sık bu glomerülonefritte tromboza eğilim artar!**

Postenfeksiyöz glomerülonefrit: Akut poststreptokoksik glomerulonefrit önemli bir kısmını oluşturur. Proliferatif tipte glomerulonefrit yaparlar. En iyi prognozlu glomerülonefrittir. Nefritik sendrom kliniği vardır. ÜSYE'den 2-3 hafta sonra hematüri görülür.

İg A nefropatisi (Berger hastalığı): Renal biyopsilerde en sık rastlanan glomerulonefrittir. ÜSYE sonrası 1-3 gün içinde hematüri ile gelir. Mezengiumda İgA birikimi vardır. Klinik gidiş değişkendir. Nispeten yavaş seyirlidir. Nadiren kresentrik glomerulonefrit yapabilir.

Postenfeksiyöz glomerülonefrit: Akut poststreptokoksik glomerulonefrit önemli bir kısmını oluşturur. Proliferatif tipte glomerulonefrit yaparlar. İyi prognozludur. Nefritik sendrom kliniği vardır.

17. Kollajen tip IV'e karşı gelişen antikorlarla karakterize hastalık aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 93)

A) Kontakt dermatit
B) SLE
C) Good pasture sendromu
D) Skleroderma
E) Romatoid artrit

Doğru cevap: C

Good Pasture sendromunun tanımı ve lineer tutulum ile karakterize morfolojisi daima TUS bilgisidir.

13. sorunun açıklamasına bakınız

Anti GBM antikorları ve elektron mikroskobunda **lineer** depolanma vardır. **Good pasture sendomunda,** rapidly progresif glomerülonefrit ve nekrotizan hemorajik interstisyel pnömoni vardır.

Kontakt dermatit, tip 4 hipersensitivite örneği bir deri hastalığıdır.

SLE, orta yaş kadınlarda daha sık görülen multisistemik bir vaskülit sendromudur.

Skleroderma, orta yaş kadınlarda daha sık görülen, deri ve düz kaslar başta olmak üzere tüm vücutta yaygın skleroz ile karakterizedir.

Romatoid artrit, orta yaş kadınlarda daha sık görülen, multisistemik bir hastalıktır. başlıca tutulumu eklemler olsa da bir çok sistem tutulur.

18. Aşağıdaki glomerülonefrit tiplerinin hangisinde immünofloresan incelemede bazal membranlarda çizgisel immünglobulin birikimi gözlenir? (Eylül 2001)

A) Anti - GBM nefriti
B) Akut post streptokoksik glomerolünefrit
C) Lupus nefriti
D) Fokal glomerüloskleroz
E) IgA nefropatisi

Doğru cevap: A

13. sorunun açıklamasına bakınız

Anti GBM antikorları, Good Pasture hastalığına neden olur. Good Pasture'da % 95 **anti GBM** vardır. Alveollerde ve böbrekte **IgG** ve **C3** birikimleri **çizgisel (lineer)** olarak saptanır.

APSGN'de hörgüç görünümü veren granüler birikimler olur.

Lupus nefriti en sık difüz proliferatif GMN yapar.

FSGS'de birikim granüler olarak mezengiyumdadır.

IgA nefrpatisinde birikim mezengiyumda IgA şeklindedir.

19. Böbrekte glomerül bazal mebranında lineer IgG birikimi aşağıdaki hastalıkların hangisinde görülür? (Eylül 2002)

A) Membranöz GN
B) Henoch - Schönlein Purpurası
C) Membranoproliferatif GN
D) Berger hastalığı
E) Good Pasture sendromu

Doğru cevap: E

13. sorunun açıklamasına bakınız.

Sadece Good Pasture sendromunda birikim **lineer,** diğer inflamatuvar GMN tiplerinde ise birikim **granüler** olur.

20. İmmünofloresan incelemede, glomerül bazal membranında lineer olarak IgG ve C3 birikimi saptanan hastalık aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2016 Orijinal)

A) Postenfeksiyöz glomerülonefrit
B) Berger hastalığı
C) Minimal değişiklik hastalığı
D) Goodpasture sendromu
E) Wegener granülomatozu

Doğru cevap: D

Eski TUS sorusu, zaten çok kolay bir soru; herkesin kolayca yapması beklenen bir soru.

13. sorunun açıklamasına bakınız

Postenfeksiyöz GMN, akut poststreptokoksik glomerulonefrit önemli bir kısmını oluşturur. Proliferatif tipte glomerulonefrit yaparlar. En iyi prognozlu glomerülonefrittir. Nefritik sendrom kliniği vardır. ÜSYE'den 2-3 hafta sonra hematüri görülür.

Berger hastalığı; mezangial IgA birikimi ile karakterizedir.

Minimal değişiklik hastalığında immünflöresan incelemede birikim saptanmaz ve Wegener granülomatozu pauci immün (immün kompleks birikimi olmayan) kresentik yada nekrotizan glomerülonefrite neden olur.

Membranöz nefropati: Erişkinde nefrotik sendromun sık sebeplerindendir. Bazal membranda İgG ve İmmünohistokimyada diken kubbe görünümü izlenir. Lezyonlarda inflamatuar hücre bulunmaz.%40 2-20 yıl içinde böbrek yetmezliğine gider. İç organ malignitelerine (Akciğer, meme kanseri) ve ilaç kullanımına bağlı gelişebilir.

Wegener granülomatozu, antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) pozitiftir. Vaskülitlerde rol oynar. Bu yüzden tip III RPGN, Wegener, mikroskobik PAN gibi vaskülitlerin komponentidir. Bazı hastalarda akciğer tutulumu da görülür.

21. Aşağıdaki hastalıklardan hangisi immün kompleks aracığı ile oluşan kresentik glomerülonefrite <u>yol açmaz</u>? (Eylül 2005)

A) Sistemik lupus eritematozus
B) Henoch - schönlein purpurası
C) Poststreptokoksik glomerülonefrit
D) Ig A nefropatisi
E) Anti glomerular bazal membran hastalığı

Doğru cevap: E

Kresentrik GMN denilince akla her zaman Good-pasture sendromu gelir, bu soruda da Goodpasture soruluyor. Dikkat edilecek nokta olumsuz bir ek mevcut. Goodpasture immün kompleks kullanmaz.

- **TIP II - Immün kompleks nedenli:**
  - **Immün kompleks nefritlerinin hepsinin komplikasyonu olabilir** (Akut poststreptokoksik glomerülonefrit, SLE, IgA nefropatisi, Henoch-Schönlein purpura gibi).

Böbrek Hastalıkları ve Patolojisi

- İmmünfloresanda tüm vakalarda **granüler depozitler izlenir**. Tedavisi, altta yatan hastalığın tedavisidir.

RPGN'İN OLASI NEDENLERİ

- **Tip 1 RPGN**
  - İdiopatik
  - Goodpasture sendromu
- **Tip 2 RPGN (immün kompleks nedenli)**
  - İdiopatik
  - Postinfeksiyöz
  - SLE
  - Henoch Schönlein purpura
- **Tip 3 RPGN (pauci-immün) (ANCA ile birlikte)**
  - İdiopatik
  - Wegener granülomatozis
  - Mikroskopik poliarteritis nodosa

22. Özellikle üst solunum yollarının küçük damarlarını tutarak yaygın nekroz ve böbrekte pauci-immün glomerülonefrite yol açan hastalık aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2005)

A) Ig A nefropatisi
B) Henoch - Schönlein Sendromu
C) Wegener Granülomatozu
D) Dev hücreli arterit
E) Poliarteritis Nodoza

Doğru cevap: C

Kresentrik GMN'nin alt tiplerinden birisi olan pauci-immün RPGN, ANCA(+) vaskülitlerin bir komplikasyonudur. Bu nedenle sık sorulur.

13. sorunun açıklamasına bakınız.

- **Tip III - Pauci-İmmün (En sık tip):**
  - **İmmün komponentlerin azlığı** ile karakterizedir. **Anti-GBM antikorları veya immün kompleksler gösterilemez.**
  - Bunların çoğu **antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) pozitiftirler** (vaskülitlerde rol oynar). Bu yüzden tip III, **Wegener, mikroskobik PAN gibi vaskülitlerin komponentidir.** Bazı hastalarda akciğer tutulumu da görülür.
  - **İmmünfloresanda Ig birikimi olmaması tipiktir.**

Wegener Granülomatozu, özellikle **üst solunum yollarındaki küçük** ve **orta boy damarların nekrotizan tutumuyla karakterize** ve sıklıkla hastalığa **glomerülonefritlerin** eşlik ettiği solunum yolları mekanizmasında **granülomlarla** seyreden bir hastalıktır.

Bu nedenle pauci-immün GMN'yi görür görmez şıklarda ANCA (+) bir vaskülit aramalıyız. Diğer şıklar sadece bu ipucu ile elenebilir.

23. Tekrarlayan hematüri atakları ile başvuran genç erişkin bir hastanın böbrek biyopsisinde aşağıdaki morfolojik bulgulardan hangisinin görülmesi beklenir? (Nisan 2006)

A) Subepitelyal yoğun depolanmalar
B) Mezengial Ig A depolanması
C) Glomerüller kapiller bazal membranında kalınlaşma
D) Kapiller lineer Ig A depolanması
E) Çok sayıda hiyalinize glomerül

Doğru cevap: B

Berger hastalığı hematuria ataklarının en sık nedeni olmasından dolayı TUS'ta çok sık sorulmaktadır. Özelliklerine dikkat edelim.

Bu hastada hematüri olması, hastanın genç olması ve tekrarlayan atakların olması mezengioproliferatif bir glomerülonefrit olan Berger hastalığını düşündürmektedir. Ancak bu tablo **ince glomerül bazal membran hastalığında** da görülebilir. Farkı **ailesel geçmesi** ve tek patolojik bulgunun **bazal membranın ince olmasıdır.**

IgA nefropatisi (Berger hastalığı, mezengioproliferatif glomerülonefrit):

Çocuk ve genç erişkinleri etkiler. **En yaygın** glomerülonefrittir. ÜSYE'yi takiben 1 - 2 gün içinde gelişen gross hematüri görülür. Tipik olarak hematüri günler içinde kaybolur. **Birkaç ayda bir tekrarlar.** Bel ağrısı ile ilişkilidir. **Reküran mikroskopik** ve **makroskopik hematürinin en sık nedeni**dir.

Henoch - Schönlein purpurasının bir varyantı olarak da kabul edilir. **Çölyaklı hastalarda** ve **dermatitis herpetiformiste** IgA nefropatisi insidansının arttığı bulunmuştur.

IgA serumda yükselmiştir. **Mezengiumda IgA ve/veya C3 birikimi birikimi** görülür.

Morfoloji

Lezyonlar histolojik olarak değişkenlik gösterir. **Mezengial tutulum** yapar. Glomerüller **normal** olabilir ya da **mezengial genişleme** ve **segmental proliferasyon**, **diffüz mezengial proliferasyon** (mezengioproliferatif GN) veya nadiren **kresentik GN** gösterir.

Karakteristik IF bulgusu **mezengial IgA depozisyonu**dur.

Klinik olarak, heterojenöz bir hastalıktır. Çoğu çocukta benign gidişli ise de erişkinlerde yavaş ve ilerleyici olabilir. 20 yıl içinde % 50'sinde kronik böbrek yetmezliği gelişir.

Subepitelyal yoğun depolanmalar membranöz glomerülonefritte, **Mezengial IgA depolanması** Berger hastalığında, Glomerüller **kapiller bazal membranında kalınlaşması** membranöz glomerülonefrit, diyabette görülür.

EM ile mezengiumda elektrondens depozitler görülür.

24. Aşağıdaki primer glomerülonefrit tiplerinden hangisi mezengial ve paramezengial birikimler ile karakterizedir? (Eylül 2012)

A) Postenfeksiyöz glomerülonefrit
B) Goodpasture sendromu
C) Membranöz glomerülonefrit
D) Minimal değişiklik hastalığı
E) IgA nefropatisi

Doğru cevap: E

Sorunun amacı glomerülefritlerin mikroskopik morfolojisi hakkındaki bilginizi ölçmektir.

IgA nefropatisi; Glomerüllerde fokal mezengial ve paramezengial birikim olur. Mezengiumda **IgA, IgA ile oluşan immun kompleksler, C3, properdin** minimal miktarlarda IgG ve IgM de birikir.

Postenfeksiyöz glomerülonefrit; glomerüllerde diffuz lökosit infiltrasyonu ve hücre proliferasyonu olur. Subepitelyal immunkompleks birikimi görülür.

Goodpasture sendromu; glomerüllerde bazal membranlar boyunca lineer anti glomerül bazal membran antikorları birikimi ile oluşan hastalıktır.

Membranöz glomerülonefrit; subepitelyal immun kompleks birikimi ve glomerül bazal membran kalınlaşması ile gider.

Minimal değişiklik hastalığı; glomerüllerde birikim olmaz.Işık mikroskopik bulgusu yoktur.Elektron mikroskobunde visseral epitelin ayaksı çıkıntılarının düzleştiği görülür.

25. Berger hastalığı için tanı koydurucu immünofloresan inceleme bulguları aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir? (Aralık 2010)

A) Fokal IgM ve C3 birikimi
B) Membranöz - granüler IgG ve C3 birikimi
C) Membranöz - lineer IgG ve C3 birikimi
D) Mezengial IgA ve C3 birikimi
E) İmmünoglobulin ve kompleman birikimi olmaması

Doğru cevap: D

Sorunun amacı Berger hastalığın tanı koydurucu immünflöresan bulgusunun bilinip bilinmediğinin sorgulanmasıdır.

23. sorunun açıklamasına bakınız.

Fokal IgM ve C3 birikimi; Berger'de beklenmez çünkü Berger IgA birikimi ile karakterizedir; bazı olgularda IgM birikimi olabilir ama **Berger'e özel olan IgA birikimidir** ve bu birikimin mezengial mesafede olmasıdır.

Membranöz - granüler IgG ve C3 birikimi **membranöz GMN'de**, membranöz - lineer IgG ve C3 birikimi **Goodpasture sendromunda** görülür. İmmünoglobulin ve kompleman birikimi olmaması **pauci-immün GMN'nin** bir bulgusudur.

26. Aşağıdaki glomerülopati - etiyolojik faktör eşleştirmelerinden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Minimal değişiklik hastalığı – Solunum yolu enfeksiyonları
B) Membranöz glomerülopati – Kronik hepatit B enfeksiyonu
C) Fokal segmental glomerüloskleroz – HIV enfeksiyonu
D) Membranoproliferatif glomerülonefrit – Hepatit C enfeksiyonu
E) İnce glomerüler bazal membran hastalığı – Malarya

Doğru cevap: E

Son birkaç yıldır nerdeyse her TUS'ta sorulan bir konu glomerülopatiler iyi bilinmeli. Soru etiyolojik faktörleri bilmemizi gerektiren bir soru. Şimdi onları şöylece özetleyelim.

İnce glomerüler bazal membran hastalığı: Glomerül kapiller bazal membranın **Tip IV kollageninin alfa 3 ve alfa 4 zincir defektine** bağlı ortaya çıkan **otozomal dominant** hastalıktır. Asemptomatik mikroskobik hematüri bazen gros hematüri ile karakterizedir. Elektron mikroskobunda bazal membranın inceldiği görülür. Malarya ile ilişkisi yoktur.

Minimal değişiklik hastalığı: Çocuklarda nefrotik sendromun en sık sebebidir. Bazen bir **üst solunum yolu enfeksiyonunu, aşılamayı** takiben, NASAİİ sonrası, egzema ile ya da erişkinde Hodgkin lenfoma, diğer lenfomalar ve lösemilerle görülür.

Membranöz glomerülopati: Erişkinde nefrotik sendromun sık sebeplerindendir. Etiyolojide Enfeksiyonlar (**kronik hepatit B,** sifiliz, şistozomiazis, malarya), karsinomlar (özellikle akciğer, kolon kanseri ve melanom), Sistemik Lupus Eritematozus, inorganik tuzlar (altın, civa), ilaçlar (penisilamin, kaptopril), metabolik hastalıklar (DM, tiroidit) sayılır.

Fokal segmental glomerüloskleroz: Erişkinde nefrotik sendromun en sık sebebidir. Etiyolojide HIV enfeksiyonu, intravenöz ilaç bağımlıları, orak hücreli anemi, obezite ve İgA nefropatisi sonrası gelşim sayılabilir.

Membranoproliferatif glomerülonefrit: Tip I formu Kronik immün kompleks hastalıklarına (SLE, hepatit B, hepatit C (kriyoglobulnemi ile birlikte), endokardit, ventriküloatriyal şant, kronik visseral apse, HIV enfeksiyonu ve şistozoma) , alfa-1 antitripsin eksikliği, iç organ maligniteleri (KLL ve lenfoma), kompleman regülatuvar proteinlerinde herediter eksikliğe sekonder ortaya çıkabilirken **Tip II formu** hastaların kanındaki C3 nefritik faktöre bağlı gelişir.

IgA nefropatisi: Çocuk ve genç erişkinleri etkiler. **En yaygın** glomerülonefrittir. **ÜSYE'yi** takiben 1 - 2 gün içinde gelişen gross hematüri görülür. Tipik olarak hematüri günler içinde kaybolur. **Birkaç ayda bir tekrarlar.** Bel ağrısı ile ilişkilidir. **Reküran mikroskopik** ve **makroskopik hematürinin en sık nedenidir.**

27. İlerleyici renal yetmezlikle başvuran 60 yaşındaki bir hastanın yapılan böbrek biyopsisinde glomerüllerde hematoksilen eozin ile pembe renkli amorf madde biriktiği saptanıyor. İmmünohistokimyasal olarak biriken maddenin lambda hafif zincir pozitif olduğu belirleniyor.

Bu hastada aşağıdakilerden hangisi düşünülmelidir? (Nisan 2006)

A) Romatoid artrit
B) Tüberküloz
C) Diabetus Mellitus
D) Multiple miyelom
E) Sistemik Lupus Eritematozus

Doğru cevap: D

Glomerülleri tutabilen sistemik hastalıklar ile ilgili klasik bir amiloidoz sorusu. "Lambda hafif zincir" en önemli ipucu.

Primer amiloidoz

B hücre diskrazilerinin neden olduğu **AL amiloidozu** tanımlar, sistemik amiloidozun en sık formdur. Ig'in hafif zincirlerinden köken alır. **Multiple miyelom** olgularının % 5 - 15'ni etkiler. Daima **Bence - Jones proteinürisi** bulunan hastalarda gelişir. Sekonder amiloidozun tuttuğu organları ve ayrıca kalp, sindirim sistemi, periferik sinirler, deri ve dili tutar.

Multiple Miyelom

6. dekad hastalığıdır. **En sık** izlenen malign plazma hücre diskrazisidir. Kemik iliğindeki neoplastik plazma hücrelerinin **monoklonal proliferasyonudur** ve genelde tüm **iskelet sisteminde**, özellikle de **vertebra,** kosta, kafatası, pelvis kemiklerinde **mutifokal litik lezyonlar** görülür (zımba deliği tarzı 1 - 4 cm çaplı lezyonlar).

Ig ağır zincir monoklonalitesi (M komponenti) olguların **% 60'ında IgG'den** oluşur. Bazen plazma hücreleri M komponenti yapmazlar, sadece **hafif zincir yaparlar (hafif zincir hastalığı).** Bu küçük proteinler idrara çıkarlar **(Bence Jones proteinürisi).** Sıklıkla hem ağır, hem hafif zincir birlikte yapılır.

Multipl miyelomlarda **hiperkalsemi** tipiktir. IL - 6 nın kanda yüksekliği kötü prognoz göstergesidir. Patolojik fraktürler görülebilir.

En az % 50 olguda multifaktöriyel **renal yetmezlik** gelişir; enfeksiyonlar, hiperkalsemi ve en önemlisi miyelom proteinleri nedendir. % 5-10 olguda amiloidoz gelişir.

Romatoid artrit böbreği az oranda tutar ve glomerülonefrit yapar.

Tüberkülozun kazeifiye granülomları vardır.

Diabetes mellitusen sık diffüz glomerüloskleroz, en patognomonik olarak **nodüler glomerüloskleroz** yapar.

SLE, böbrekte en sık difüz proliferative GMN yapar.

SLE tutulumu:

- Minimal mezangial
- Mezanjiyoproliferatif glomerülonefrit
- Fokal proliferatif glomerülonefrit
- **Diffüz proliferatif glomerülonefrit (en çok-tipik wire loop (tel halka) görünümü)**
- Memranöz glomerülonefrit yapabilir
- İleri sklerozan glomerülonefrit (SLE kresentte yapabilir).
- Ayrıca biyopside full house patern görülür (C1q, C3, IgM, IgG, IgA birikir).

28. **Lupus nefritinde <u>en sık</u> görülen ve prognozu <u>en kötü</u> etkileyen histolojik tip aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2007)

A) Mezengial proliferatif
B) Diffüz proliferatif
C) Minimal değişiklikler gösteren
D) Membranöz
E) Fokal proliferatif

Doğru cevap: B

Lupus nefritinin çok net TUS ipuçları vardır. "En sık tutulum", "wire-loop görünümü" gibi.

SLE tutulumu:

- Minimal mezangial
- Mezanjiyoproliferatif glomerülonefrit
- Fokal proliferatif glomerülonefrit
- **Diffüz proliferatif glomerülonefrit (en çok-tipik wire loop (tel halka) görünümü)**
- Memranöz glomerülonefrit yapabilir
- İleri sklerozan glomerülonefrit (SLE kresentte yapabilir).
- Ayrıca biyopside full house patern görülür (C1q, C3, IgM, IgG, IgA birikir).

Glomerüler Hastalıklar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Erişkinde nefrotik sendromun en sık sistemik nedeni...** diyabetes mellitus
2. **Erişkinde minimal değişiklik saptandığında araştırılması gereken hastalık...** Minimal değişiklik
3. **Sadece nefrotik sendrom yapan glomerülonefrit...** Minimal değişiklik
4. **Çocukta NSAID kullanım sonrasında selektif proteinüri görülmesi durumunda araştırılması gereken hastalık...** Minimal değişiklik
5. **Minimal değişiklik hastalığında immünolojik birikim nerededir...** İmmün birikim yokyur
6. **Membranöz glomerülonefrite yol açan ilaçlar hangileridir...** Penisilamin, kaptopril, NSAİD (Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar)
7. **İç organ malignitelerine eşlik eden glomerülonefrit...** membranöz glomerülonefrit

8. **Podosit yapısındaki fosfolipaz A2'ye karşı gelişen antikorların neden olduğu glomerülonefrit...** membranöz glomerülonefrit
9. **Megaline karşı gelişen antikorlar hangi hastalıpa neden olur....** membranöz glomerülonefrit
10. **Heyman nefriti hangi glomerülonefritin deneysel formudur...** membranöz glomerülonefrit
11. **Hiperkoagülobiliteye en sık neden olan glomerülonefrit...** membranöz glomerülonefrit
12. **Subepitelyal granüler tarzda immün kompleksin biriktiği ve bazal membranın kalınlaştığı glomerülonefrit...** membranöz glomerülonefrit
13. **Membranöz glomerülonefritte hiperkoagülobilitenin nedeni...** İdrardan anti-trombin 3 kaybı
14. **Glomerüllerde hipertrofiye sekonder gelişen glomerülonefrit...** Fokal segmental glomerüloskleroz
15. **AIDS için tipik olan glomerülonefrit...** Fokal segmental glomerülosklerozun kollapsing varyantı
16. **Podositin hiperplaziye gidebildiği hastalık...** Fokal segmental glomerülosklerozun kollapsing varyantı
17. **Obesitede görülebilen glomerülonefrit...** Fokal segmental glomerüloskleroz
18. **Kronik immünkompleks hastalıklarına sekonder gelişebilen glomerülonefrit...** Membranoproliferatif glomerülonefrit tip 1
19. **Işık mikroskopide glomerül bazal membranında çift kontur görünümünün saptandığı glomerülo nefrit...** Membranoproliferatif glomerülonefrit tip 1
20. **Elektron mikroskobide bazal membranda kurdele şeklinde birikimin görüldüğü glomerülonefrit...** Membranoproliferatif glomerülonefrit tip 2
21. **C3 nefritik faktörün patogenezinde yer aldığı glomerülonefrit...** Membranoproliferatif glomerülonefrit tip 2
22. **En iyi prognozlu glomerülonefrit...** APSGN
23. **Bir böbrek hastalığının progresif olarak ilerleyeceğini gösteren bulgu...** Kresent formasyonu
24. **Kresentrik glomerülonefritte paryetal hücre proliferasyonunu başlatan madde...** fibrin
25. **İmmünfloresanda immünglobülin birikimi olmayan kresentik glomerülonefrit tipi hangisidir...** Pauci immün kresentik glomerülonefrit
26. **Goodpasture sendromunda bazal membranın hangi komponentine karşı antikor gelişir...** Tip 4 kollajenin alfa 3 zincirine
27. **Tip 4 kollajenin bozuk olduğu hastalıklar...** Alport ve ince glomerül bazal membran hastalığı
28. **Anterior lentikonusun görüldüğü herediter nefrit hangisidir...** Alport sendromu
29. **Bazal membranın elekron mikroskobide basket filesi şeklinde ayrıldığı glomerülonefrit...** Alport sendromu
30. **SLE'de wire loop neyi gösterir...** Hastalığın aktivasyonunu
31. **Full house patern hangi hastalık için tipiktir...** SLE
32. **Diyabetik hastalarda en sık görülen böbrek tutulumu...** Bazal membran kalınlaşması
33. **Diyabetik hastalarda en son evre böbrek tutulumu...** Diffüz glomerüloskleroz
34. **Diyabette böbrek tutulumları...** bazal membran kalınlaşması, nodüler glomerüloskleroz, diffüz glomerüloskleroz, hyalen arteriyoloskleroz, renal papiller nekroz
35. **Glomerülü öncelikli tutan hastalıklar...** nefrotik sendrom, nefritik sendrom, diyabetes mellitus, SLE, amiloidoz, bakteriyel endokardit

TUBULER VE İNTERSTİSYEL HASTALIKLAR

1. **Aşağıdakilerden hangisi akut piyelonefrit oluşumuna neden olan faktörlerden biri değildir?** (Nisan 2003)

A) İdrar yolu tıkanıklığı
B) Vezikoüreteral reflü
C) İdrar yollarına endoskopik girişim
D) Diabetes mellitus
E) Aşırı analjezik kullanımı

Doğru cevap: E

Akut piyelonefrit, tek tük spot bilgi içeren basit bir konudur. bu özellikleri bilmemiz lazım.

Aşırı analjezik kullanımı akut piyelonefritin değil, **analjezik nefropatisinin** nedenidir.

Akut Piyelonefrit:

- **Tübül ve interstisyumu** etkileyen inflamatuvar hastalıklardır. Glomerüller ancak geç dönemde etkilenir. Vakaların çoğunda **bakteriyel ajanlar** etkendir.
- Akut piyelonefritte **en sık etken E.coli'dir** ve en **sık asenden** yolla gelir.
- Diğer sebepler, septisemi, enfektif endokardit, üriner sistem enfeksiyonunun aletsel işlemlerle yukarıya ulaştırılması, mesane akımının engellendiği uterus prolapsusu ve benign prostat hipertrofisi, vezikoüreteral reflü, gebelik, vezikoüreteral orifis yetersizliği, diabetes mellitus ve obstrüksiyondur.
- Histolojik olarak **süpüratif nekroz** veya **abse** olabilir.

Böbrek Hastalıkları ve Patolojisi

Analjezik nefropatisi:

- Renal papiller nekrozla birlikte interstisyel nefrit görülen 2 - 3 yıl süre ile yılda en az 2 - 3 kg fenasetin, asetaminofen, aspirin vs. kullanımı ile gelişen durumdur.
- **Klinik olarak** kronik böbrek yetmezliği, anemi, hipertansiyon ve ileri dönemde böbrek pelvisinde **transizyonel hücreli karsinom** gelişme riskinde artış vardır.

2. **Renal papiller nekrozun en sık nedeni aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 93)

A) SLE
B) Diyabet
C) Romatoid artrit
D) Skleroderma
E) Membranöz glomerülonefrit

Doğru cevap: B

Renal pailler nekroz, tek tük spot bilgi içeren basit bir konudur. bu özellikleri bilmemiz lazım.

Renal papiller nekroz:

- Papiller nekroz **renal papillaların tepesinde** görülür. Patognomonik gros görünümü **"piramidlerin tepeye yakın 2/3'ünde keskin sınırlı gri-beyaz-sarı nekroz alanları"** izlenmesidir.
- **Diabetes mellitus, üriner obstrüksiyon, orak hücreli anemi, analjezikler ve TBC** buna neden olur.
- Temel mekanizma **hipoksi veya direk toksisitedir.**
- COX inhibitörleri lökotrienlerin artışına neden olarak, diabetes mellitus damarlarda daralmaya neden olarak hasar yapar. Asetaminofen ise direk toksiktir.
- **Diabetes mellitus'ta** çoğu papilla etkilenir ve hepsinde **aynı evrede nekroz** görülür.
- **Analjezik nefropatisi**nde neredeyse tüm papillalar atkilenir ve **hepsi farklı evrede nekroza** sahiptir.
- **Kalsifikasyon** ise **analjezik nefropatisi** ve **obstrüksiyonda** sıktır.
- **Analjezik kullananlarda renal pelvis transizyonel kanser** riski artar.

Diyabet, böbrekte diyabet spesifik lezyon **(nodüler glomerüloskleroz) (Kimmelsteil Wilson)** dışında renal papillaların akut nekrozu olan **nekrotizan papillit**e sık neden olur. Diyabetiklerde bu lezyon çok sık görülür. Ayrıca idrar yolu obstrüksiyonu ve analjezik (Fenasetin vs.) bağımlılığında da nekroz oluşabilir.

3. **Şiddetli şokta görülen böbrek lezyonu aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 99)

A) Mesengial nefrit
B) Piyelonefrit
C) Akut tubüler nekroz
D) Membranöz nefrit
E) Lupus nefriti

Doğru cevap: C

Şiddetli şok durumunda beslenmeyen tübül epiteli nekroza uğrar. Basit bir şok morfolojisi sorusu.

Akut tübüler nekroz (ATN);

- İskemik tip ATN
- Toksik tip ATN

İskemik tip ATN:

- **Proksimal ve distal tübüllerin tamamı** etkilenir
- Atlamalı olarak (yama şeklinde) **tübüllerde nekroz ve tübüloreksis** vardır. Tübüler epitel hücrelerinin yıkımı ve klinikte böbrek fonksiyonunun akut olarak baskılanması ile karakterizedir.
- **Geriye dönüşümlü** böbrek lezyonudur.
- Şokla birlikte görülen akut tübüler nekroza **iskemik ATN** denir.

Toksik tip ATN:

- Ağırlıklı olarak **proksimal tübüller blok şeklinde-kesintisiz** etkilenir.
- Tübüloreksiz görülmez.
- Civa zehirlenmesi-Büyük asidofilik inklüzyonlar
- CCL4 zehirlenmesi-Nötral lipid depolanması
- Etilen glikol zehirlenmesi-Hidropik dejenerasyon

Akut tübüler nekroz dışındaki diğer seçenekler glomerül ya da interstisyumun inflamatuvar tutulumu ile karakterizedir.

Tubuler ve İnterstisyel Hastalıklar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Renal papiller nekrozun nedenleri...** Diabetes mellitus, obstrüktif üropati, analjezik nefropatisi, orak hücreli anemi, Tbc (tüberküloz)
2. **Kronik pyelonefritin en önemli nedenleri...** Vezikoüreteral reflü, obstrüktif üropati
3. **İskemik tip ve toksik tip akut tübüler nekroz histopatoloji farkları...** İskemik tipte tübüller atlamalı tutulur, toksik tipte proksimal tübül kesintisiz olarak tutulur
4. **Temel olarak tübülleri tutan hastalıklar...** Enfeksiyonlar, ilaçlar, hiperkalsemi, hiperfosfatemi, ürat nefropatisi, multiple miyelom

VASKÜLER HASTALIKLAR

1. **Aşağıdakilerden hangisi malign hipertansiyonun böbrekteki karakteristik bulgusudur?** (Eylül 2013 Orijinal)

   A) Hiperplastik arteriyoloskleroz
   B) Dev hücreli arterit
   C) Hiyalin arterioloskleroz
   D) Mönckeberg medial sklerozu
   E) Papiller nekroz

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdakilerden hangisi uzun süre yüksek tansiyonu olan bir kişide böbrek biyopsisinde fibrinoid nekroz ve soğan kabuğu manzarasına eşlik etmesi en muhtemel lezyondur?** (Eylül 2013 BENZERİ)
>
> A) Hiperplastik arteriyoloskleroz
> B) Hiyalin arteriyoloskleroz
> C) Mönckeberg edyal skleroz
> D) Papiller nekroz
> E) Tunika mediada kalsifikasyon
>
> ***Doğru cevap: A***

Benign ve malign hipertansiyonun ayırıcı tanısını sorgulayan soru.

Hiperplastik arteriyoloskleroz: Hipertansiyonun özellikle ani ve yüksek değerlere çıktığı **"malign hipertansiyon"** olgularında damar duvarındaki histopatolojik olarak soğan zarı tarzında **konsantrik düz kas hipertrofisi** ile giden durumdur. Genelde olgularda damar duvarındaki ilerleyici daralma, akut-**fibrinoid nekroz** sonrası nekrotizan arteriolitle ilerler.

Dev hücreli arterit, yaşlılarda görülen, büyük çaplı damarları tutan, kronik granülomatöz vaskülittir.

Hiyalin arteriyoleskleroz: Benign nefroskleroz ve diyabette görülebilen bu lezyon damar duvarında hyalen madde artışı sonucu görülür. Daha çok hipertansiyonun düşük miktarlarda ve hafif yükseliş gösterdiği durumlarla birliktedir. Ayrıca damarlarda L. elastika internanın proliferasyonu sonucu **fibroelastik hiperplazi** görülür.

Mönckeberg medial sklerozu: Yaşlılarda muskuler arterlerin tunika mediada kalsifikasyon durumudur.

Papiller nekroz: Renal papilla da oluşan nekroz iskemi (koagülasyon nekrozu) ve süpürasyon ile ilerleyen, diabetik hastalarda obstrüksiyon durumunda, analjezik alımında, obstrükstif üropatilerde - kronik intertisyel nefritlerde ve orak hücreli anemi durumlarında görülür.

Tunika medyada kalsifikasyon, non spesifik bir kalsifikasyondur.

2. **Böbrek damarlarında fibrinoid dejenerasyon ve hiperplastik arteriolit görülen hastalık aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 94)

   A) Benign nefroskleroz **B)** Malign nefroskleroz
   C) SLE **D)** Hidronefroz
   E) Polikistik böbrek

Doğru cevap: B

Malign hipertansiyonun böbrek arteriyollerinde neden olduğu değişiklikleri ezbere bilmek zorundayız.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Diyastolik basıncın 110 mmHg'nın üzerinde olduğu **malign hipertansiyonda, nekrotizan arteriolit** ve **hiperplastik arteriolit** (damar duvarı **soğan zarı** şeklindedir) görülür. Bu bulguların olduğu böbrek patolojisi **malign nefroskleroz** adını alır.

SLE, hidronefroz ve polikistik böbrek hastalıklarında bibrek damarlarının duvarında konsantrik duvar kalınlaşması görülmez.

Vasküler Hastalıklar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Hyalen arteriyoloskleroz ve fibroelastik hiperplazinin görüldüğü hastalık...** diyabet ve benign hipertansiyon
2. **Nekrotizan arteriyolit, fibrinoid nekroz ve soğan kabuğu manzarasının görüldüğü hastalık...** Malign hipertansiyon
3. **Malign hipertansiyonda soğan kabuğu görünümü oluşturan hücre...** düz kas

BÖBREĞİN KİSTİK HASTALIKLARI

1. **Kistik renal displazide gözlenen en karakteristik histolojik bulgu aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2006)

   A) Glomerüllerde kistik genişleme
   B) Çapları 3 - 4 cm e ulaşan kistler
   C) Kollektör tüplerde sakküler genişleme
   D) Kıkırdak içeren immatür stroma ve tübüller
   E) Kortikomedüller bölgede kistler

Doğru cevap:D

Böbreğin kistik hastalıkları, edinsel ya da genetik olması, klinik özellikleri ve morfolojik bulguları açısından çok sık başvurulan bir soru havuzudur.

Kistik renal displazi:

- Sporadik bir hastalıktır.
- Böbrekte çok sayıda kist ve bu kistlerin arasında **immatür mezenkim, kıkırdak** gibi dokular bulunur.
- Tek taraflı multikistik renal displazi yenidoğanda abdominal kitlenin sık nedenidir.

Böbrek Hastalıkları ve Patolojisi

- Metanefritik diferansiyasyondaki anormalliğe bağlı olarak böbrekte anormal yapılar **(kıkırdak, undiferansiye mezenşim, immatür toplayıcı tübüller)** ve anormal lobar organizasyon ile karakterizedir.

2. Böbrek parankiminde, kıkırdak adacıkları ile mezenşimal hücrelerin birarada olduğu hastalık aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 94)

A) Erişkin polikistik böbrek
B) Kistik renal displazi
C) Basit kist
D) Üremik medüller kistik hastalık
E) İnfantil polikistik böbrek

Doğru cevap: B

Böbreğin kistik hastalıkları, edinsel ya da genetik olması, klinik özellikleri ve morfolojik bulguları açısından çok sık başvurulan bir soru havuzudur.

Böbreğin kistik hastalıkları:

- **Basit (Retansiyon) Kist: En sık görülen kisttir.** Genellikle kortekse sınırlı tek ya da multipl edinilmiş kistlerdir. Klinik önemi yoktur.
- **Kistik Renal Displazi:** Sporadik bir hastalık olup çoğunlukla tek taraflıdır. Böbrekte çok sayıda **kist** ve bu kistlerin arasında **immatür** mezenkim, **kıkırdak** gibi dokular bulunur. Tek taraflı multikistik renal displazi yenidoğanda abdominal kitlenin sık nedenidir.
- **Otozomal Dominant (Adult) Polikistik Böbrek:**
  - Adult polikistik böbrek (APKD) **her iki böbrekte,** parankimi yıkan multipl kistlerle karakterize **otozomal dominant** bir hastalıktır.
  - **4.dekada** kadar semptom vermez. Aralıklı makroskopik hematüri görülür. **En önemli komplikasyonlar hipertansiyon** ve **üriner enfeksiyondur.**
  - Vakaların % 10 - 30'unda **Berry anevrizmaları** (Willis poligonunda) bulunur. Bu hastalarda subaraknoidal kanama şansı artar.**1 / 3'ünde asemptomatik konjenital karaciğer kistleri olur (En sık eşlik eden lezyon).**
  - **Olguların yaklaşık % 85'inde PKD1 geninde (16p13.3) kodlanan polisistin 1 proteinde bozukluk vardır.**
  - Olguların yaklaşık % 10'unda ise PKD2 geninde (4q13 - 23) kodlanan "polisistin 2" proteininde mutasyon izlenir.
- **Otozomal Resesif (Çocukluk) Polikistik Böbrek:**
  - Bulgular doğumda görülür ve **infantil dönemde böbrek yetmezliği** gelişir.
  - Böbreklerde bilateral çok sayıda küçük kist vardır. Kistler korteks ve medulla yerleşimlidir ve böbrege "sünger" görünümü verir. Genişlemiş, uzamış, kortikal yüzeye dik kanallar medulla ve korteksin yerini alır.
  - Vakaların hemen hepsinde karaciğerde kistler ve portal safra kanallarında proliferasyon vardır **(konjenital hepatik fibröz).** Yaşayan bebeklerde siroz gelişir.
  - **Fibrosistini** kodlayan gende mutasyon sonucu gelişir.

Medullanın Kistik Hastalıkları

- **Nefronoftizis - Üremik Medüller Kistik Hastalık Kompleksi:**
- Medulla, özellikle de **kortikomedüller** hatta değişik sayıda kistler, belirgin kortikal atrofi ve interstisyel fibrozis vardır.
- **Atrofi yüzünden böbrek küçülür. Böbreği küçülten kistik hastalıktır.** 5 -10 yıl içinde böbrek yetmezliği gelişir.
- **Nefronosistin proteini bozuktur.**
- **Medüller Sünger böbrek:** Adult yaşta olur ve medüller - papiller toplayıcı kanalların dilatasyonu ile karakterizedir. Lezyonlar **bilateral** ve difüzdür. **Taş, enfeksiyon, kalsifikasyon gelişimi sıktır. Edinseldir.**
- **Diyalize bağlı kistik hastalık:** Diyaliz hastalarının % 75'inde 5 yıl içinde kistler gelişir. Korteks ve medullada olabilirler. Bu kistlerden **renal adenom ve renal hücreli kanser (papiller tip) gelişim** riski mevcuttur.

3. Diyaliz ve transplantasyon gerektiren kronik böbrek yetmezliğine en sık yol açan kistik böbrek hastalığı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2005)

A) Familyal juvenil nefronofitizis
B) Medüller kistik hastalık
C) Medüller sünger böbrek
D) Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı
E) Edinilmiş kistik hastalık

Doğru cevap: D

Erişkin polikistik böbrek hastalığı bu başlık altında en sık sorulan konudur.

2. sorunun açıklamasına bakınız.

Kronik böbrek yetmezliğinin **diyabet** ve **hipertansiyon**dan sonraki üçüncü en sık sebebi **otozomal dominant polikistik böbrek**tir.

Juvenil nefronoftizis ise çocuk ve adölesanda böbrek yetmezliklerinin % 20' sinden sorumludur.

4. Aşağıdakilerden hangisi otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı ile ilgili gen ürünüdür? (Aralık 2010)

A) Polisistin
B) Podosin
C) Tüberin
D) Nefrin
E) Hamartin

Doğru cevap: A

Sorunun amacı otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında bozuk olan gen ürününün bilinip bilinmediğinin sorgulanmasıdır.

2. sorunun açıklamasına bakınız.

Otozomal dominant (erişkin) polikistik böbrek hastalığının genetik karakteri heterojendir. **Olguların**

yaklaşık % 85'inde PKD1 geninde (16p13.3) kodlanan polisistin 1 proteinde bozukluk vardır.

Polisistin kompleks bir hücre membran proteinidir ve **hücre - hücre ve hücre - matriks bağlantısını sağlar ayrıca tubüllerin büyüme ve differansiyasyonundan** sorumludur.. Olguların yaklaşık % 10'unda ise PKD2 geninde (4q13 - 23) kodlanan "polisistin 2" proteininde mutasyon izlenir.

Podosin, Bowman kapsülünün visseral yaprağında bulunan **podositlerde** bulunur ve bazal membran ile beraber filtrasyon bariyerinin oluşumunda yardımcıdır.

Tuberin ve hamartin, tuberoz skleroz hastalarında saptanan **hücre büyümesi, farklılaşması ve proliferasyonunda** rol oynayan proteinlerdir. Tuberoz skleroz hastalarında izlenen **böbrek tümörlerinin** oluşmunda rol aldıkları bilinmektedir.

Nefrin, podositlerin ayakları arasında bulunan **filtrasyon aralığında** yer alan proteinlerdir ve filtrasyon aralığındaki **madde geçişinde** aktif rol alan proteinlerdir.

OD polikistik böbrekte polisistin, OR polikistik böbrekte fibrosistin ve üremik medüller kistik hastalıkta ise nefronosistin proteini bozuktur!

5. Konjenital hepatik fibrozise sıklıkta eşlik eden böbrek hastalığı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2016 Orijinal)

A) Multikistik renal displazi
B) Diyaliz-ilişkili renal kistik hastalık
C) Medüller sünger böbrek
D) Otozomal resesif polikistik renal hastalık
E) Nefronofitizis

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisinde meydana gelen bir mutasyon otozomal resesif polikistik böbrek hastalığına neden olur? (Eylül 2016 BENZERİ)

A) Polisistin
B) Podosin
C) Tüberin
D) Fibrosistin
E) Hamartin

Doğru cevap: D

Kistik böbrek hastalıklarına eşlik eden durumlarla ilgili daha önce de sorulmuş, kolay bir sorudur. Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığına konjenital hepatik fibrozis, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığına polikistik karaciğerin eşlik ettiği temel bilgilerdir. Daha önce bu konuyla ilgili gen sorularının geldiğini düşünürsek bu soru çok daha makul kabul edilmektedir.

Otozomal resesif polikistik böbrek:

- Bulgular doğumda görülür ve infantil dönemde böbrek yetmezliği gelişir.
- Böbreklerde bilateral çok sayıda küçük kist vardır. Kistler korteks ve medulla yerleşimlidir ve böbreğe "sünger" görünümü verir. Genişlemiş, uzamış, kortikal yüzeye dik kanallar medulla ve korteksin yerini alır.
- Vakaların hemen hepsinde **karaciğerde kistler** ve portal safra kanallarında proliferasyon vardır **(konjenital hepatik fibrozis).**
- Yaşayan bebeklerde siroz gelişir.
- Fibrosistin geninde mutasyonlar ile ilişkilidir.

6. Aşağıdaki kistik lezyonların hangisinde, böbreğin boyutları normalden küçüktür? (Eylül 2003)

A) Çocuk tipi polikistik hastalık
B) Kistik displazi
C) Basit kistler
D) Erişkin tipi polikistik hastalık
E) Üremik medüller kistik hastalık

Doğru cevap: E

Kistik olmasına ragmen böbrek boyutlarını küçüklten hastalık nedir? bu istisna bilgiyi bilmek zorundayız.

Üremik Medüller Kistik Hastalık (Nefronoftizis)

- Hastalık bulguları çocuklukta başlar.
- Medulla, özellikle de **kortikomedüller hatta** değişik sayıda kistler, belirgin kortikal atrofi ve interstisyel fibrozis vardır (herediter tubülointerstisyel nefrit adı da verilir).
- Atrofi yüzünden böbrek küçülür **(böbreği küçülten kistik hastalık)**.5 - 10 yıl içinde böbrek yetmezliği gelişir.

- **4 paterni vardır:**
  1. **Sporadik**
  2. **Ailesel jüvenil nefronoftizis;** otozomal resesif geçiş gösterir. **Nefronosistin** mutasyonu görülür.
  3. **Renal - retinal displazi;** resesiftir ve retinitis pigmentoza görülür.
  4. **Erişkin başlangıçlı medüller kistik hastalık;** otozomal dominant geçiş gösterir.

- **Erişkin ve çocuk tipi polikistik hastalıklarında** böbrekler normalden büyüktür. Kistik displazi ve basit kistlerde böbreği bir miktar büyütür.
- **Üremik medüller kistik hastalıkta** böbrekler küçük, kontrakte granüler yüzeyli medulla ve kortikomedüller bileşkede kistler vardır.

7. Kalıtımsal özelliği olmayan kistik böbrek hastalığı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2009)

A) Erişkin polikistik böbrek hastalığı
B) Çocukluk çağı polikistik böbrek hastalığı
C) Tüberoz skleroz
D) Juvenil nefronofitizis
E) Medüller sünger böbrek

Doğru cevap: E

Direkt bilgiyi ölçen, istisna bir bilgini sorulduğu bir soru.

2. sorunun açıklamasına bakınız.

Medüller Sünger Böbrek, böbrek medullasındaki kollektör tübüllerin kistik genişlemesi ile karakterize bir hastalıktır. Daha çok **yetişkin çağda**, radyolojik tetkiklerde **insidental** olarak saptanır. **Edinsel olup**, taş, enfeksiyon gibi bir obstrüktif nedene bağlı geliştiği düşünülmektedir. Lezyonlar bilateral ve difüzdür. Taş, enfeksiyon, kalsifikasyon gelişimi sıktır.

Makroskopik olarak medullada kistik yapılar görülebilir.Kistler küboidal epitel ve nadir olarak değişici epitel ile döşelidir.

Böbreğin Kistik Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Böbrekte en sık görülen kist**... Basit kist
2. **OD (Otozomal Dominant) polikistik böbrek hastalığına en fazla eşlik eden ekstrarenal bulgu hangisidir**... karaciğer kistleri
3. **Berry anevrizmasının en fazla görüldüğü böbreğin kistik hastalığı hangisidir**... OD Polikistik böbrek hastalığı
4. **OD polikistik böbrek, OR polikistik böbrek ve juvenil nefronofitizis de bozuk proteinler sırasyla**... polisistin1-2, fibrosistin ve nefronosistin
5. **Üremik medüller kistik hastalığa en fazla eşlik eden ekstrarenal bulgu hangisidir**... Retinitis pigmentosa
6. **Çocuklarda ve genç erişkinlerde son evre böbrek hastalığının en sık genetik sebebi hangisidir**... Nefronofitizis
7. **Böbrek fonksiyonlarının etkilenmediği böbreğin kistik hastalıkları**... Basit kist ve medüller sünger böbrek

BÖBREK TÜMÖRLERİ

1. **Aşağıdakilerden hangisi erişkinlerde <u>en sık</u> görülen primer malign böbrek tümörüdür?** (Nisan 2002)

   A) Onkositom
   B) Böbrek adenokarsinomu
   C) Wilms tümörü
   D) Anjiomiyolipom
   E) Medüller fibrom

Doğru cevap: B

Böbreğin tubülleri kolumnar tip epitelle döşeli olduğu için çok sık tümör gelişimi görülür. Bu nedenle tümörleri bilmek gerekir.

Renal hücreli karsinom böbreğin en sık görülen primer malign tümörüdür.

Risk Faktörleri:

- **İleri yaş**
- **Erkek cinsiyet**
- **Sigara içimi (en önemli faktör)**
- **Diyalize bağlı kist**
- **Von Hippel-Lindau sendromu.**
- Obezite (özellikle kadınlarda), hipertansiyon, karşılanmamış östrojen tedavisi, asbest, petrol ürünü ve ağır metal maruziyeti, kronik böbrek yetmezliği, tüberoskleroz.
- **Genetik:**
  - **Von Hippel-Lindau sendromu:** OD geçer. VHL hastalarının %50-65'inde renal kistler, bilateral ve multipl **renal hücreli karsinomlar** oluşur. VHL gen mutasyonu sporadik kanserlere de neden olabilir.
  - **Herediter leiyomiyomatozis** ve renal hücreli karsinom kompleksi: FH (fumarat hidrataz) gen mutasyonu vardır. Leiyomiyom ve agresif papiller kanser birlikteliğidir.
  - **Herediter papiller karsinom: OD geçer. MET mutasyonu vardır.**
  - **Birt-Hogg-Dube Sendromu**: OD geçer. BHD mutasyonu (follikülini kodlar) vardır. Deri, akciğer ve böbrek tümörleri eşlik eder.

Subtipleri:

- **Clear (şeffaf) hücreli adenokarsinom:**
  - **En sık görülen** subtipidir. Genellikle **sporadik** olarak ortaya çıkar ve genellikle **tek odaklıdır.** Ancak Von Hippel-Lindau sendromuna da eşlik edebilir.
  - En sık **proksimal tüp epitelinden** köken alan bir **adenokarsinomdur.**
  - **3p delesyonu görülür.**
- **Papiller böbrek hücreli karsinom:**
  - **Bilateral ve multipl odaklı** olan subtipidir.
  - **Diyalize bağlı gelişen kistlerden** bu tipte renal hücreli kanser gelişir.
  - **3 p delesyonu içermez.**
  - Trizomi 7, 16 , 17 ve erkeklerde Y kromozom kaybı olabilir.
  - **MET onkogeni (+)'tir.** Bu onkogen hepatosit growth faktörü kodlar.
  - Distal tübüllerden köken alır. Psammoma cisimleri görülebilir.
- **Kromofob hücreli karsinom:**
  - **Eozinofilik hücrelerden** oluştuğu için histolojik olarak **onkositom** ile karışır.
  - Diğer tiplere göre az görülür ama çok iyi prognozludur. Hipodiploidi tipiktir.
- **Xp11 translokasyonlu kanser:**
  - Gençlerde görülür. TFE3 gen mutasyonu vardır.
- **Toplayıcı kanal kanseri (Bellini kanalı):**
  - Medulladan ortaya çıkar.
  - Sarkomatoid değişiklikler kötü prognozla birliktedir.

Klinik:

- Klinik triyadı **kostovertebral açı hassasiyeti, palpabl kitle ve hematüridir**.
- **Polistemi, hiperkalsemi,** hipertansiyon, hepatik disyonksiyon, feminizasyon- maskulinizasyon, Cushing sendromu, eozinofili, lökomoid reaksiyon ve amiloidoz yapabilir.
- Renal hücreli kanser renal vene girerek **V.cava inferior'a ve sağ kalbe kadar uzanabilir**.
- En sık **akciğere metastaz** yapar.
- Grade'lemesinde çekirdek anaplazisini esas alan **Fuhrman Grade'leme** sistemi kullanılır.

Renal onkositom, eozinofilik, bol miktarda miitokondri içeren benign tümördür.

Wilms tümörü, çocukluk çağında böbreğin en sık görülen primer malign tümörüdür.

Anjiyomiyolipom, Tuberoskleroz ile birliktelik gösteren, böbrek kapsülü ve korteksinde yerleşebilen ve sarı rengi, nodüler kitle yapma eğilimi nedeniyle renal hücreli karsinomla karıştırılabilen tümördür.

Medüller fibrom, sık görülen, genellikle 0,5 cm'den küçük benign tümördür.

2. Renal şeffaf hücreli karsinom aşağıdakilerin hangisinden köken alır? (Nisan 2008)

A) Proksimal tübül epitelinden
B) Böbrek pelvis epitelinden
C) Toplayıcı tübül epitelinden
D) Bowman kapsülünün paryetal yaprak epitelinden
E) Bowman kapsülünün viseral yaprak epitelinden

Doğru cevap: A

1. sorunun açıklamasına bakınız.

3. Aşağıdaki böbrek lezyonlarından hangisinde renal hücreli karsinom gelişme riski daha fazladır? (Eylül 2015 Orijinal)

A) Diyaliz ile ilişkili kazanılmış kistik hastalık
B) Basit böbrek kisti
C) Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı
D) Medüller süngerimsi böbrek
E) Multikistik renal displazi

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Sıklıkla papiller tip böbrek karsinomu ile ilişkili premalign böbrek hastalığı aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2015 BENZERİ)
>
> A) Kazanılmış diyaliz kistleri
> B) Üremik medüller kistik hastalık
> C) Kistik renal displazi
> D) Juvenil nefronofitizis
> E) Medüller sünger böbrek
>
> ***Doğru cevap: A***

Papiller tip RCC için en önemli risk faktörünü bilmemiz lazım, önemli bir istisna bilgi.

Diyalize bağlı gelişen kistler (Kazanılmış kistik hastalık): Papiller tip renal hücreli kanser için predispozandır.

Basit kist: Sık görülür. Genetik geçmez, böbrek fonksiyonlarını etkilemez.

OR polikistik böbrek: Konjenital hepatik fibrozise eşlik eden böbrek kistidir. Fibrosistin proteini bozuktur

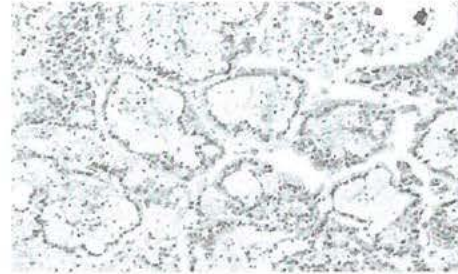
Medüller sünger böbrek: Genetik geçmeyen, böbrek fonksiyonlarını etkilemeyen kistik hastalıktır. Toplayıcı kanallarda dilatasyon tipiktir.

Multikistik renal displazi: Yenidoğanda abdominal kitle ile gelen, normal böbrek yapılarının yanında kıkırdak adaıkları içeren böbrek kistidir.

Ailevi juvenil nefronofitizis:

Üremik medüller kistik hastalık: Medulla, özellikle de **kortikomedüller** hatta değişik sayıda kistler, belirgin kortikal atrofi ve interstisyel fibrozis vardır. **Atrofi yüzünden böbrek küçülür. Böbreği küçülten kistik hastalıktır.** Otozomal resesif geçişli formu ailevi juvenil nefronofitizistir..

4. Böbrek kanseri olan bir hastanın aile bireylerine ultrasonografi ile tarama yapılıyor. Ailenin iki yetişkin üyesinde de multifokal ve bilateral renal kitleler tespit ediliyor. Bu kitlelerin mikroskobik incelemesinde, aşağıdaki resimde görüldüğü gibi papiller paternde morfolojik görünüm izleniyor.



Aşağıdaki genlerden hangisindeki mutasyonun bu ailede bulunma olasılığı en yüksektir? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) c-MET
B) PKD1
C) TSC-1
D) WT1
E) RAS

Doğru cevap: A

Böbrek Hastalıkları ve Patolojisi

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıda renal hücreli kanserin histopatolojik subtipleri verilmiştir. Hangisi bilateral ve multipl odaklı olması, MET gen mutasyonu içermesi, trizomilere eşlik etmesi ve diyalize sekonder gelişen kistlerden ortaya çıkabilmesi nedeniyle diğerlerinden farklıdır? (Ağustos 2017 BENZERİ)

A) Şeffaf hücreli kanser
B) Papiller kanser
C) Kromofob hücreli kanser
D) Toplayıcı kanal kanseri
E) Xp11 translokasyonlu kanser

Doğru cevap: B

Renal hücreli kanserlerin subtipleri, varsa genetik bozuklukları, nereden köken aldıkları ve ayırt edici klinik özellikleri bilinmelidir.

- **Şeffaf hücreli kanser: Renal hücreli kanserin en sık görülen subtipidir.** Genellikle sporadik olarak ortaya çıkar ve **genellikle tek odaklıdır.** Ancak von Hippel Lindau sendromuna da eşlik edebilir. **En sık proksimal tüp epitelinden köken alır. 3p delesyonu** görülür.
- **Papiller kanser: Bilateral ve multipl odaklı** olan subtipidir. **Diyalize bağlı gelişen kistler**den bu tipte renal hücreli kanser gelişir. 3 p delesyonu içermez. **Trizomi 7, 16, 17 ve erkeklerde Y kromozom kaybı olabilir. MET onkogeni (+) tir.** Bu onkogen hepatosit büyüme faktörünü kodlar. **Distal tüp epitelinden köken alır.**
- **Kromofob hücreli kanser:** İyi prognozludur. Eozinofilik boyandığı için onkositom ile karışır.
- **Xp11 translokasyonlu kanser:** Gençlerde görülen subtipidir. TFE3 gen mutasyonu vardır.
- **Toplayıcı kanal kanseri:** Medulladan ortaya çıkar.

PKD1 ve PKD2: Polisistin proteinini kodlayan gendir. Mutasyonunda OD polikistik böbrek ortaya çıkar.

PKHD1: Fibrosistin proteinini kodlar. Mutasyonunda OR polikistik böbrek ortaya çıkar.

TSC-1: Hamartin ve tuberin genlerini kodlar. Mutasyonunda Tuberoskleroz oluşur. Bu sendromda böbrekte anjiyomiyolipom ortaya çıkar.

WT1: Nükleer transkripsiyonu sağlayan tümör süpresör gendir. Mutasyonunda Wilm's tümörü oluşur.

RAS: En sık mutasyona uğrayan protoonkogendir. Mutasyonunda başta pankreas kanseri olmak üzere adenokanserler gelişir.

NPHP1-11 ve JBTS: Nefronosistin proteinini kodlar. Mutasyonunda nefronofitizis ve erişkin başlangıçlı medüller sünger böbrek oluşur.

Böbrek Tümörleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Böbreğin en sık görülen benign tümörü hangisidir...** Renal adenom
2. **Düşük dereceli renal hücreli kanser ile karışan benign börek tümörü..** renal adenom
3. **Hurthle hücrelerine benzeyen büyük eozinofilik hücrelerin görüldüğü renal tümör hangisidir...** Renal onkositom
4. **Histopatolojik olarak kromofob hücreli renal hücreli kanser ile karışan benign böbrek tümörü...** Onkositom
5. **Renal hücreli karsinom için en önemli risk faktörü...** Sigara
6. **Renal hücreli kanserin eşlik ettiği sendromlar...** Von Hippel-Lindau sendromu, Herediter Leiyomiyomatozis ve renal hücreli karsinom kompleksi, herediter papiller karsinom, Birt- Hogg-Dube Sendromu
7. **Von Hippel-Lindau sendromuna eşlik edebilen renal hücreli karsinom subtipi...** şeffaf hücreli tip
8. **Şeffaf hücreli renal hücreli kanserde görülen kromozom anomalisi...** 3. kromozom delesyonu
9. **Diyalize bağlı kistlerden gelişen renal hücreli karsinom subtipi...** Papiller
10. **Trizomilere eşlik eden renal hücreli kanser tipi...** papiller
11. **Medulladan ortaya çıkan renal hücreli karsinom subtipi...**Toplayıcı kanal kanseri
12. **Gençlerde gözlenen ve TFE 3 gen mutasyonu izlenen böbrek tümörü...** Xp11 Translokasyonlu tümör
13. **Böbrek tümörlerinde kullanılan Fuhrman Grade 'leme sisteminde bakılan özellik...** Çekirdek anaplazisi
14. **Polisitemi yapan tümörler hangileridir...** Renal hücreli karsinom, hepatoselüler karsinom, serebellar hemanjiyoblastom

MESANE HASTALIKLARI

1. Böbrek nakli yapılmış bir hastanın sistoskopisinde; mesane mukozasında, sarı renkli ve yumuşak kıvamlı plaklar saptanıyor. Bu plaklardan alınan biyopsinin incelenmesinde, kronik inflamatuvar zeminde geniş eozinofilik stoplazmalı makrofajlar ve bu makrofajlarda stoplazma içinde laminar PAS pozitif cisimcikler izleniyor.

Bu olgu için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Whipple hastalığı
B) Tifo tutulumu
C) Malakoplaki
D) Kronik interstisyel nefrit
E) Steroide bağlı sistit

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Mesane mukozasında E. coli tarafından oluşturulan ve Michaelis-Gutmann cisimciği görülen sistit tipi aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2017 BENZERİ)
>
> A) İnterstisyel sistit
> B) Malakoplaki
> C) Polipoid sistit
> D) Hemorajik sistit
> E) Amfizematöz sistit
>
> ***Doğru cevap: B***

Malakoplaki TUS'ta çokça soruldu. Eski TUS sorularına benzeyen restore edilmiş bir soru.

Mesanede görülen sistit tipleri:

Malakoplaki: Vücudun birçok bölgesinde olabilen malakoplaki **en sık mesanede** yerleşir. Mukoza altında **PAS pozitif cisimler içeren makrofajların** oluşturduğu **sarı renkli lezyonlardır.**

Histolojik olarak köpüksü histiyositler **(von Hansemann hücreleri)**, multinükleer dev hücreler ve bol lenfosit içerirler. **PAS pozitif Michaelis-Gutmann cisimleri** izlenir. Etken E.coli ya da Proteus türleridir.

Whipple hastalığı: T. Whipplei'nin barsak submukozasında doku makrofajları içerisinde yerleşmesi sonrası malabsorbsiyon tablosu yapan bir hastalıktır. Genelde malabsorbsiyon, santral sinir sistemi bulguları ve artrit şeklinde klinik verir. Tedavide sulfonamidler kullanılır.

Tifo tutulumu: Genelde nontifoidal salmonellalara bağlı sistit ve pyelonefrit vakaları bildirilmiştir. Tifoya bağlı sistit son derece nadirdir.

Kronik interstisyel nefrit: (Hunner Ulser): Persistan ve ağrılı bir kronik sistit formudur. Kadınlarda çok daha sıktır, tüm mesane duvar katlarını tutar. (Hemorajik ülserler içerir)

Steroide bağlı sistit: Steroidlere bağlı immünsüpresyon ile sistit tablosu ortaya çıkabilir. Histopatoloji etkenen göre değişir.

Polipoid sistit: Mesanenin irritasyonu sonucunda oluşur. En sık nedeni **kateterlerdir.** Papiller ürotelyal kanser ile hem klinik hem de patolojik olarak karışır.

Hemorajik sistit: Siklofosfamid, adenovirüs, radyasyon neden olabilir.

Amfizematöz sistit: Diyabetik hastada mesanede lamina propria'da gaz oluşturan basillerin enfeksiyonudur.

2. **Mesane ürotelyal karsinomu tanısı aldıktan sonra intravezikal BCG uygulanan bir hastanın kontrol biyopsisinde, BCG'ye bağlı olarak aşağıdakilerden hangisinin izlenmesi en olasıdır?** (Şubat 2018 Orijinal)

A) Eozinofilik sistit
B) Sistitis glandularis
C) İnterstisyel sistit
D) Granülomatöz sistit
E) Papiller sistit

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Granülomatöz sistitin en olası nedeni aşağıdakilerden hangisidir?** (Şubat 2018 BENZERİ)
>
> A) İdiopatik
> B) Mesanenin kateterizasyonu
> C) Sistemik allerjik hastalıklar
> D) Mesanenin BCG ile yıkanması
> E) Ürotelyal epitelin Lamina propriyaya doğru büyümesi
>
> ***Doğru cevap: D***

Nadir görülen sistit formlarının önemli özellikleri bilinmelidir.

Granülomatöz sistit: Tüberküloz ve şistozoma ile oluşabilir. Ayrıca mesane kanseri nedeniyle mesanenin BCG ile yıkanması da buna neden olabilir.

Eozinofilik sistit: Submukozal eozinofiller ile karakterizedir. Non spesifiktir. Ancak sistemik alerjik hastalıklar ile birlikte görülebilir.

Sistitis glandularis: Ürotelyal epitelin lamina propriyaya doğru büyümesi ve kolumnar epitele dönüşmesidir. Mesanenin metaplastik lezyonlarındandır. Mesane kanseri ile karışır.

İnterstisyel sistit: İdiopatiktir. Kadınlarda sistiti taklit eder ancak kültür (-) tir. Biyopside mast hücreleri görülür.

Papiller sistit: Mesanenin irritasyonuna sekonder oluşur. Sık nedeni mesanenin kateterizasyonudur.

Mesane Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Mesanenin ürotelyal epitelinin lamina propriaya invazyonuna ne denir**...Von Brunn adaları
2. **Von Brunn adaları hangi hastalıkta görülür**... Kronik sistit
3. **Von Hansemann hücrelerinin görüldüğü mesane hastalığı**... malakoplaki
4. **Transizyonel epitelin mukus sentezleyen hücrelere dönüşmesine ne denir**...Sistitis glandülaris
5. **Ürotelyal epitelin renal tübüler epitele transforme olmasına ne denir**...Nefrojenik metaplazi
6. **Polipoid sistit etyolojisi**....mesanenin kateterizasyonu
7. **Mast hücrelerinin görüldüğü sistit**.... Kronik interstisyel sistit

MESANE TÜMÖRLERİ

1. Mesanede görülen <u>en sık</u> malign tümör aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2005)

A) Transizyonel hücreli karsinom
B) Adenokarsinom
C) Skuamöz hücreli karsinom
D) Küçük hücreli karsinom
E) Leiomiyosarkom

Doğru cevap: A

Mesane konusu dar bir konudur. en çok sorulan sorusu malign tümörünün tüm özellikleridir.

MESANE TÜMÖRLERİ

Mesane tümörlerinin %95'i epitel orijinlidir. Bu tümörlerin çoğu **ürotelyal (transizyonel)** tiptir.

Ürotelyal Tümörler:

- **Ürotelyal tümörler**, tüm mesane tümörlerinin **%90'ını** oluşturur. Tümörlerin çoğu tanı anında multifokaldir.
- Invazif ürotelyal karsinom için **iki önemli prekürsör** lezyon vardır:
  - En sık görülen prekürsör lezyonlar **papiller ürotelyal hiperplaziden köken alan non-invaziv papiller tümörlerdir.**
  - Invazif karsinom için diğer bir prekürsör lezyon, **flat non-invaziv ürotelyal karsinomdur (karsinoma in situ, CIS).**
- Prognozu en kötü etkileyen faktör **muscularis propria'nın** (detrusör kası) invazyonudur.
- **Epidemiyoloji ve risk faktörleri:**
  - **Yaşlı erkeklerde** daha sık görülür.
  - **Sigara içmek, en önemli risk faktörüdür.**
  - Endüstriyel olarak **aril amine maruziyet**
  - **Schistosoma haematobium** enfeksiyonları
  - Kronik analjezik kullanımı
  - Uzun süre **siklofosfamide** maruz kalmak
  - Radyasyon maruziyeti
- **Morfoloji:**
  - **Papillom:** Sıklıkla genç hastalarda görülür.
- **Inverted:** Genellikle trigonda görülür. İleri yaş erkekte sıktır. Hematüri ile gelir.
- **Egzofitik:** Genellikle tektir. Eksizyondan sonra nüks olabilir.
  - **Düşük malign potansiyele sahip papiller ürotelyal neoplazi (PUNLMP):** Papillomlara benzer ancak hipersellülerdir ve atipik değişiklikler izlenmez. Eksizyondan sonra tekrarlayabilir veya düşük derecede kansere ilerleyebilir.
  - **Düşük dereceli (low grade) papiller ürotelyal karsinom:** Minimal yapısal ve histolojik **atipik özellikler** içerir. Orta derecede hiperkromatizm, hafif pleomorfizm ve az mitotik aktivite vardır. Papillalar uzundur. Çok az bir papillada füzyon olabilir. Az bir kısımda L. propria'ya invazyon bulunur. **Non-invaziv düşük dereceli ürotelyal kanser FGFR3 ve HRAS mutasyonu ile ilişkilidir.**
  - **Yüksek dereceli (high grade) papiller ürotelyal karsinom: Ağır atipik** özellikler içerir. Büyük kısmı **invazyon gösterir ve metastaz yapar.** Non-invaziv yüksek dereceli ürotelyal kanser **TP53 ve RB gen** mutasyonu ile ilişkilidir.
- **Karsinoma in situ (CIS):**
  - Sıklıkla multifokaldir.
  - Tedavi edilmediği taktirde olguların **%50-75'inde invaziv kansere dönüşür.** Atipik özellikler bazal membrana kadar vardır.
  - **Invaziv kanserlerin çoğu buradan gelişir.**
- **Invazif ürotelyal kanser:**
  - Sıklıkla high-grade, **kas tabakası invazyonu yapan** tiptir. Papiller yapılardan veya flat yapılardan (daha sık) gelişebilir.
  - Invaziv kanserde en sık genetik değişiklik **9. kromozom delesyonudur.**
- **Klinik:**
  - Klasik olarak **ağrısız pıhtılı hematüri** görülür.
  - Prognoz, tanı anındaki **stage ve grade'ye** bağlıdır.

Mezenşimal tümörleri çocukta en sık rabdomyosarkom, erişkinde leiyomyosarkom'dur.

Adenokarsinom: Nadir görülür ve histolojik olarak gastrointestinal traktın adenokarsinomlarına benzer. Sıklıkla **urachus kalıntılarından ve "ekstrofiya vezika"dan** gelişir.

Skuamöz hücreli karsinom: Şistozoma enfeksiyonlarının sık olduğu yerlerde görülür. Saf skuamöz hücreli karsinomlar hemen her zaman kronik mesane irritasyonu ve enfeksiyonu ile ilişkilidir.

2. **Yetişkinlerde <u>en sık</u> görülen mesane kanseri aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2001)

A) Epidermoid karsinom
B) Değişici epitel hücreli karsinom
C) Adenokarsinom
D) Anaplastik karsinom
E) Küçük hücreli karsinom

Doğru cevap: B

Değişici epitel (tranzisyonel) hücreli karsinom, sadece mesanenin değil aynı zamanda **üriner toplayıcı sistemin de en sık tümörüdür.**

1. sorunun açıklamasına bakınız.

3. **Aşağıdakilerden hangisi mesane kanseri için risk faktörü <u>değildir</u>?** (Nisan 2000)

A) Ultraviyole ışını
B) Sigara
C) Endüstriyel aril amine maruz kalma
D) Fenasetin
E) Schistozoma hematobium enfestasyonu

Doğru cevap: A

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Risk faktörleri arasında radyasyon maruziyeti mevcuttur ama UV ışını yoktur.

4. **Aşağıdakilerden hangisi mesanedeki invazif ürotelyal karsinomların gelişmesinde rol oynayan prekürsör lezyonlardan biridir?** (Eylül 2006)

A) BCG uygulaması ile gelişen granülomlar
B) Papiller ürotelyal hiperplazi
C) Kronik nonspesifik sistit
D) Konjenital divertiküller
E) Mesane mukozasında malakoplaki

Doğru cevap: B

Ürotelyal karsinomun iki önemli prekürsör lezyonu papiller üretelyal hiperplazi ve karsinoma in situdur.

Ürotelyal (tranzisyonel) hücreli karsinomlar, papiller olandan düze, invazyon yapmayandan invazive ve düşük grade'den yüksek grade'e kadar değişen şekilleri içerir.

Düşük grade'li karsinomlar genellikle **papillerdir,** nadiren invazyon yaparlar, fakat benign olan papillomlar dışında hemen hepsi çıkarıldıktan sonra **tekrarlar.** Bunun nedeni mesane ürotelyal karsinomlarının sıklıkla **multifokal olması** ve bazen odakların **in situ stage'de** olmasıdır. **Ürotelyal karsinoma in situ**'da tam kat hücresel atipi görülmez. Mesane tümörlerinin klinik önemi, tümörün histolojik derecesine, diferansiyasyonuna ve **en önemlisi lezyonun invazyon derinliğine** bağlıdır. Genel olarak düşük dereceli yüzeyel lezyonlar çıkarıldıktan sonra prognoz iyidir fakat mesane duvarına derin penetrasyon varsa 5 yıllık yaşam oranı % 20'den azdır.

Mesane transizyonel hücreli kanserinde kas invazyonu 5 yıllık süreyi % 90'dan % 15'e düşürür.



Mesane karsinomunun patolojik tipleri

5. **Mesane biyopsisinde ürotelyal in situ karsinom tespit edilen bir hastada, aşağıdaki mesane tümörlerinden hangisinin <u>daha sık</u> gelişmesi beklenir?** (Nisan 2013)

A) Üretelyal papillom
B) Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi
C) Düşük gradeli papiller ürotelyal karsinom
D) İnvaziv ürotelyal karsinom
E) Inverted papillom

Doğru cevap: D

Aslında terminoloji ile kafamızı karıştıran ama in-situ kanserlerin invaziv kansere dönüşebileceğinin bilinmesi ile yapılabilen bir soru!

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Aslında tamamen detay olan mesane tümörlerinin WHO klasifikasyonunu meraklılarına duyuralım©

- **Normal**
- **Hiperplazi**
  - Düz (flat)
  - Papiller
- **Atipili düz lezyonlar**
  - Reaktif (inflamatuar atipi)
  - Anlamı bilinmeyen atipi
  - Displazi(Düşük dereceli intraepitelyal neoplazi)
  - Karsinoma in situ (Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi)
- **Papiller neoplaziler**
  - Papillom
  - İnverted papillom
  - Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi
  - Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom
  - Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom
- **İnvaziv neoplaziler**
  - Lamina propria invazyonu
  - Muskularis propria invazyonu

6. Bir haftadır idrarında kan olduğunu tarifleyen 68 yaşındaki erkek hastanın sistoskopisinde mesane sol duvarında 1,5 cm çaplı lümene doğru büyüyen, düzensiz görünümde kitle tespit ediliyor ve biyopsi alınıyor. Histopatolojik incelemede fibrovasküler kor etrafında papiller yapılar oluşturan ve yer yer koheziv olmayan solid alanlardan oluşan tümöral yapı görülüyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2015 Orijinal)

A) Adenokarsinom
B) Ürotelyal karsinom
C) Skuamöz hücreli karsinom
D) Rabdomiyosarkom
E) Leiomiyom

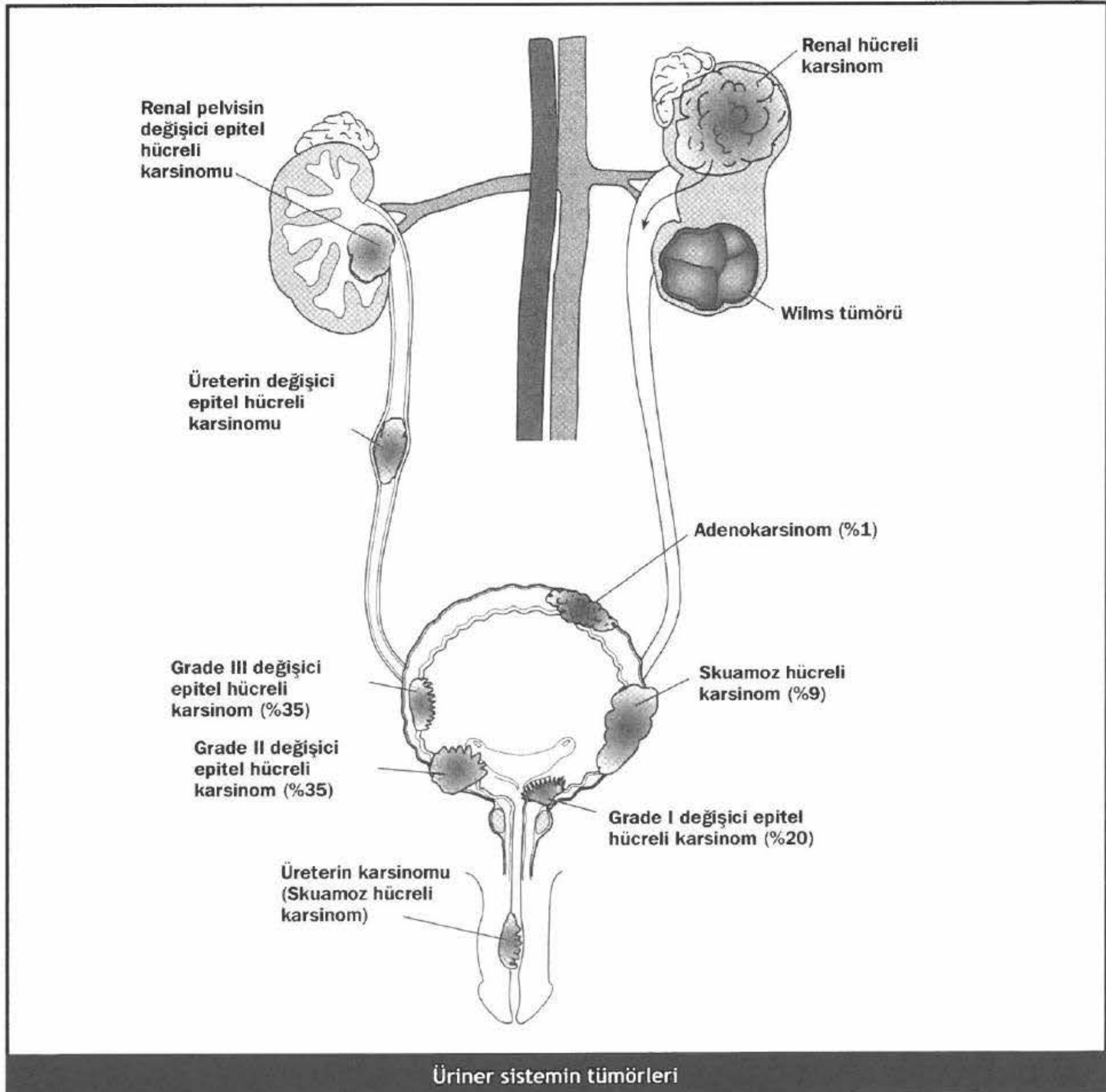
Doğru cevap: B

Soru papiller tipte ürotelyal karsinomun histopatolojik özellikleri üzerine kurulmuş bir soru.

Ürotelyal (transizyonel) karsinom mesanenin en sık karsinomudur. Epitel kaynaklı skuamoz ve adenokarsinomlar da görülür.

"Üriner sistemin tümörleri" başlıklı şekile bakınız.

Ürotelyal karsinom: Mesane tümörlerinin %90'ı bu tiptedir. Erkekte 3 kat daha sıktır. En önemli risk faktörü **sigara** olmasının yanı sıra endüstriyel olarak aril amine maruziyet, şistozoma haematobium enfeksiyonları, kronik analjezik kullanımı, siklofosfamide maruziyeti, radyasyon maruziyeti diğer risk faktörleridir. Ağrısız pıhtılı hematüri şeklinde klinik verir. **Papiller ya da flat** tipte büyüyebilirken düşük dereceli ya da agresif



Üriner sistemin tümörleri

yüksek dereceli olabilir. Genelde tanı konduğunda multifokal olma eğilimindedir. Ürotelyal karsinomlarda **kas tabakasına** invazyon prognozu en kötü etkileyen faktördür.

Özellikle papiller tiplerde fibrovasküler kor etrafında çevreye doğru parmaksı çıkıntılar şeklinde bazıları solid büyüme paterni gösteren tümör yapıları izlenir. Genellikle noninvaziv evrede tanı alırlar.

Tedavide transüretral rezeksiyon(TUR), intravesikal BCG ya da radikal sistektomi uygulanır.

Adenokarsinom: Mesanede nadir görülen adenokarsinom sıklıkla urakus artıklarından ve ekstrofiya vesika'dan gelişirler. Mesane taban ya da tavanında olabilirler. Gastrointestinal traktın adenokarsinomlarına benzer özelliktedirler.

Skuamöz hücreli karsinom: Schistosoma enfeksiyonlarının sık olduğu yerlerde görülür. Saf skuamöz hücreli karsinomlar hemen her zaman kronik mesane irritasyonu ve enfeksiyonu ile ilişkilidir.

Rabdomiyosarkom: Mesanede nadir görülen bu tümör çocukluk çağında mesanenin en sık mezenkimal sarkomudur.

Leiyomiyom: Mesanede son derece nadir görülür. Düz kastan köken alan benign tümördür.

Mesane Tümörleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Mesane kanserinde etiyolojide önemli olan faktörler nelerdir...** Sigara (en önemli), aril amin maruziyeti, siklofosfamid, şistozoma, kronik analjezik kullanımı, radyasyon
2. **Papillom ile düşük dereceli ürotelyal kanser arasında yer alan mesane tümörü...**Düşük malign potansiyele sahip papiller ürotelyal neoplazi
3. **Minimal yapısal ve histolojik atipik özellikler içeren mesane tümörü...**Düşük dereceli (low grade) papiller ürotelyal karsinom
4. **Ağır atipik özellikler içeren mesane tümörü...** Yüksek dereceli (High grade) papiller ürotelyal karsinom
5. **Mesane invaziv ürotelyal kanserinde en sık genetik değişiklik...**9. kromozom delesyonu
6. **Çocukta ve erişkinde sırasıyla en sık görülen mesane mezenşimal maligniteleri...** rabdomiyosarkom, leiyomiyosarkom
7. **Mesane adenokarsinomu için etyoloji...**Urachus kalıntıları ve ekstrofi vezika
8. **Yüksek rekürrens ya da progresyon riski olan mesane kanser hastaları...**Karsinoma in situ (CIS), yüksek dereceli papiller tümörler, multifokal, rekürrens hikayesi olanlar, lamina propria invazyonu olanlar
9. **Mesane kanserinde radikal sistektomi endikasyonları...** Muscularis propria invazyonu, BCG (Bacillus Calmette Guerin)'ye dirençli CIS ya da yüksek dereceli papiller kanser, BCG'nin etki etmeyeceği prostatik üretraya uzanmış CIS varlığı



SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

BEYİN HÜCRELERİ VE PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

1. **Bir nöronun aksonunda kesi yada incinme oluştuktan sonra nöronun kendisinde izlenen mikroskopik değişikliklere ne ad verilir?** (Nisan 2002)

   A) Kromatoliz
   B) Nöronolizis
   C) Aksonal distrofi
   D) Nöronofaji
   E) Transsinaptik dejenerasyon

Doğru cevap: A

Nöronlarla ilgili patolojik terimlerin anlamlarını bilmeliyiz. Hepsi tanımlama soruları olarak sorulur.

Kromatoliz, aksonun kesilmesiyle meydana gelen **Wallerian dejenerasyonu** sonucu hücre gövdesinde **Nissl maddesinin (granüllü endoplazmik retikulum)** azalmasıdır. Nissl maddesinin azalması sonucu daha zayıf boyanır.

Nöronolizis, bir sinir gövdesinin, işlevim yapmasını engelleyen patolojik bağlantılardan kurtarılmasını sağlayan girişimdir.

Aksonal distrofi, aksonlarda beslenme bozukluğu sonucu ortaya çıkan, genellikle kalıtsal özellikteki hastalıktır.

Nöronofaji, zedelenmiş ya da hastalıklı sinir hücresinin fagositozunu tanımlar.

Transsinaptik dejenerasyon, uç organ çıkarılınca ganglionunda görülen dejenerasyondur.

2. **Nöronlarda oluşan santral kromatolizis aşağıdakilerden hangisine ikincil olarak gelişir?** (Nisan 2008)

   A) Nörofibrillerin yumak oluşturması
   B) Perikaryonda lipofuskin birikimi
   C) Akson kesisi veya ağır hasarı
   D) Transsinaptik dejenerasyon
   E) Herpetik enfeksiyon

Doğru cevap: C

Nöronlarla ilgili patolojik terimlerin anlamlarını bilmeliyiz. Hepsi tanımlama soruları olarak sorulur.

Bilindiği gibi, nöronlar **permanent hücrelerdir.** Eğer nöronda hasar olursa **geri dönüşsüzdür** ancak bir miktar **aksonal uçtan tamir olabilir.** Aksonal reaksiyon, motor sinirlerin aksonlarının hasarlanmasıyla ortaya çıkar, akson proksimal kısımdan prolifere olmaya başlar. Bu durumda nöronun sitoplazmasında protein sentezi başlar. **Nöron şişer, yuvarlaklaşır.** Çekirdek kenara itilir. Nükleol belirginleşir. Sitoplazmanın merkezinde **Nissl cisimleri** bol olarak bulunur, bu duruma **santral kromatolizis** denir.

Nörofibriler yumak, Alzheimer'da görülen patolojik değişikliktir.

Lipofuskin yaşlılık pigmentidir. Yaşlanmayı gösterir

Transsinaptik dejenerasyon, uç organ çıkarılınca ganglionunda görülen dejenerasyondur.

Herpes hücre içi inklüzyon cisimleriyle karakterize bir virüstür.

3. **Santral sinir sisteminin akut iskemik hasarında nöronda gözlenen ilk değişiklik aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2014 Orijinal)

   A) Gliozis
   B) Kırmızı nöron
   C) Rosenthal fibrilleri
   D) Mikroglial nodüller
   E) Makrofaj infiltrasyonu

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdakilerden hangisi nöronun iskemik nekrozuna verilen isimdir?** (Nisan 2014 BENZERİ)
>
> A) Alzheimer tip II glia
> B) Red Nöron
> C) Corpora amilacea
> D) Lafora cismi
> E) Gitter hücresi
>
> ***Doğru cevap: B***

- **Beyinde gliozis oluşumundan sorumlu olan hücre...** Astrosit
- **Astrosit...** Beynin major destek hücresi, kan-beyin bariyerini yapan hücreler, GFAP üretimi; beyinde onarımdan sorumlu hücre
- **Serebellumda purkinje hücrelerinin ölümü ile izlenen gliozis...** Bergman gliozisi

Nöronal hücrelerin gösterdiği patolojik değişiklikler her zaman sorulur.

- **Red-nöron:** Nöronun iskemik nekrozudur. 12-24 saatte ortaya çıkar.
- **Gliozis:** Santral sinir sisteminde skara verilen isimdir.
- **Rosenthal fibrilleri:** Uzamış gliozis, Alexander hastalığı ve pilositik astrositomda görülür. Eozinofilik astrosit çıkıntılarıdır.
- **Mikroglial nodüller:** Fagositozun bir bulgusudur.
- **Makrofaj infiltrasyonu,** nekrotik nöronların fagositozu için ortama gelen hücredir.
- **Alzheimer tip II glia:** Hiperamonemi durumlarında astrositlerdeki değşikliktir.
- **Corpora amilacea:** Yaşlanmaya bağlı astrositlerde glikoproteinden zengin madde birikmesi.
- **Lafora cismi:** Miyoklonik epilepside görülür.
- **Gitter hücresi:** Lipid ile dolu mikroglialara verilen isimdir.

Nöronda iskemi sonucu ilk morfolojik değişiklik red nöron görünümüdür.

4. **Aşağıdakilerden hangisi nöronlarda görülen değişikliklerden biri değildir?** (Aralık 2010)

A) Lewy cisimciği B) Gliozis
C) Nörofibriler yumaklar D) Kromatolizis
E) Aksonal dejenerasyon

Doğru cevap: B

Sorunun amacı gliozisin astrositlere ait bir değişiklik olduğunun sorgulanmasıdır.

Gliozis, beyinde hasarlı bir bölge ya da tümör çevrelerinde **astrosit sayısındaki artışı** tanımlar. Astrositler **nöron değildir, glial hücrelerdir** ve temel işlevleri nörona destek olmaktır.

Aksonal hasar sonucu nöronlarda izlenen genel reaksiyon **kromatolizis**tir; bu **Nissl maddesinde (granüllü endoplazmik retikulum) dağılma,** nöral hücre gövdesinde şişme ve nöronun büyümesiyle karakterizedir.

Aksonal dejenerasyon; nöronların aksonlarının hasar almasını tanımlar; tipik olarak periferik nöropatilerde aksonun patolojisini tanımlamak için kullanılan bir tanımlamadır.

Nörofibriler yumaklar (tangle); tüm yaşlılarda özellikle de sayıca artmış olarak **Alzheimer hastalığında** izlenen; nöron sitoplazmasında aşırı fosforillenmiş patolojik **tau protein** birikimine karşılık gelir.

Parkinson hastalarında substantia nigra ve locus ceruleusda nöronlarda **depigmentasyon (nöromelanin kaybı)** ve bazı nöronlarda konsantrik, laminer, eozinofilik, intrasitoplazmik inklüzyonlar izlenir; bu inklüzyonlara **Lewy cisimciği** adı verilir.

Nörodejeneratif hastalıklarda nöronlarda biriken proteinler ve görülen cisimcikler

Hastalık	Protein	Lokalizasyon
Prion hastalığı	• Prion protein (PrP)	• Ekstrasellüler
Alzheimer hastalığı	• Amiloid precursor protein (APP) • Nörofibriler tangle	• Ekstrasellüler • İntrasellüler
Parkinson hastalığı	• α-Synuclein • Lewy cisimciği	• İntrasellüler • İntrasellüler
Huntington hastalığı	• Huntingtin	• Nükleer
Spinoserebellar ataksi	• Ataksinler	• Nükleer
Miyoklonik epilepsi	• Lafora cisimciği	• İntrasellüler

5. **Santral sinir sisteminde astrositlerin uzantıları içinde ısı şok proteinleri ve ubikitinden oluşan eozinofilik yapılara ne ad verilir?** (Eylül 2005)

A) Lewy cisimcikleri B) Korpora amilasea
C) Nörofibriler yumaklar D) Rosenthal lifleri
E) Lipofuscin

Doğru cevap: D

Beyindeki hücreler içinde en sık sorulan hücre astrosittir. Tüm özelliklerini bilmemiz gerekir.

Soruluş itibariyle çok sakıncalı bir soru, dikkatli okunması gerekiyor, sıkı bir bilgi gerektirmesi yanında, biliyorsanız bir kelime size soruyu yaptırabilir! O kelime ise **eozinofilik** yapılar!

Zira **corpora amilasea** ve **Rosenthal fibrileri** de **heat shock proteinleri** ve **ubikitin** içerir! Fakat corpora amylasea zayıf **bazofilik** iken, Rosenthal fibrilleri ise koyu **eozinofilik** boyanırlar! Dolayısıyla sorunun cevabı; Rosenthal lifleridir!

Rosenthal Fibrilleri: Astrositik uzantılarda yer alan, neredeyse ışınları kırma özelliğinde, parlak eozinofilik görülen yoğun agregatlardır. Bu fibriller 2 **heat shock** proteini (αβ-crystallin ve hsp27) ve **ubikitin** içerir.

Parkinson hastalarında substantia nigra ve locus ceruleusda nöronlarda **depigmentasyon (nöromelanin kaybı)** ve bazı nöronlarda konsantrik, laminer, eozinofilik, intrasitoplazmik inklüzyonlar izlenir; bu inklüzyonlara **Lewy cisimciği** adı verilir.

Corpora Amylasea: Subependimal, subpial, perivasküler (Poliglucosan cisimler) bölgeler ve medulla spinalis dorsal kolumnası gibi astrosit ayaksı çıkıntıların zengin olduğu bölgelerde, hemotoksilen eozin kesitlerinde **küresel bazofilik cisimcikler** olarak görülürler! Bu cisimcikler glukoz polimerleri+ heat shock proteinleri ve ubikitinden oluşurken aynı zamanda **PAS(+)** konsantrik lameller yapılar olarak görülürler.

Corpora amylasea genelde **yaş artışıyla** birlikte görülür ve astrositteki degeneratif değişiklikleri yansıtır." Adult Poliglucosan body disease" corpora amylasea artışıyla karakterize nadir görülen bir tablodur.

Nörofibriler yumaklar (tangle); tüm yaşlılarda özellikle de sayıca artmış olarak **Alzheimer hastalığında** izlenen; nöron sitoplazmasında aşırı fosforillenmiş patolojik **tau protein** birikimine karşılık gelir.

Lipofuskin yaşlılık pigmentidir. Yaşlanmayı gösterir.

6. Santral sinir sisteminde gliozisten sorumlu hücre aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2000)

A) Ependimal hücre **B)** Astrosit
C) Oligodendrosit **D)** Mikroglia
E) Purkinje hücreleri

Doğru cevap: B

Astrositlerin en temel fonksiyonlarından birini sorgulayan bir soru. Gliozis.

Astrositler:

- Beynin **majör destek hücreleridir** ve uzantılarıyla damar duvarlarına ulaşarak **kan-beyin bariyerini** oluştururlar. Ayrıca beyinde **metabolik tampon ve detoksifikasyon** işlevi görür.
- Beyindeki bir parankimal hasarda, cevap olarak **astrositler prolifere olur (gliozis).** Bu olgu bir nevi skar dokusuna benzetilebilir ancak **astrositler fibroblastların aksine kollajen yapmazlar.**
- **Gliozis,** etiyolojiden bağımsız olarak **santral sinir sistemi hasarının** en önemli histopatolojik göstergesidir. Astrositlerin hem hipertrofi hem de hiperplazisi ile karakterizedir.
- Glial skarda, baskın olarak sitoplazmik bir **glial fibriller asidik protein (GFAP)** yapımı söz konusudur, ekstrasellüler alana protein salınımı söz konusu değildir. Bu şekilde sitoplazması eozinofilik ve şişkin, rutin kesitlerde kolayca görülebilen büyük astrositlere **gemistositik astrosit** adı verilmektedir (tamir yapan astrosit).
- Serebellumda anoksik bir hasar sonucu görülür. Ayrıca kronik alkol toksisitesinde de ortaya çıkar. Purkinje hücrelerinin ölümü sonrası görülen astrosit proliferasyonu özel olarak **Bergmann gliozisi** olarak adlandırılır.
- **Rosenthal fibrilleri; yavaş büyüyen neoplazmlarda (pilositik astrositom) ve bazı non-neoplastik hastalıklarda (Aleksander hastalığı, uzamış gliozis) izlenirler. Parlak eozinofilik yapıda; astrosit hücre proçesleri içeren yoğun agregatlardır.**
- Rosenthal fibrilleri, **iki ısı-şoku proteini (αB-kristalin ve hsp27) ve ubikutin içerir.**
- **Alzheimer tip II glia** kronik karaciğer hastalığına bağlı hiperamonyemi, Wilson hastalığı veya üre döngüsü kalıtsal metabolik bozukluklarında görülür. Bu durum astrositlerin büyümesi ve nükleuslarının soluklaşması ile karakterizedir.
- **Corpora amylacea** yaş artışıyla astrositlerde glikoproteinden zengin bir madde bir maddenin birikimidir. PAS (+) boyanır.
- **Lafora cismi**: Miyoklonik epilepside görülür.

Ependimal Hücreler:

- **Beyin ventriküllerini döşeyen hücrelerdir.** Farklılaşıp **koroid pleksus** hücrelerini de oluştururlar. Ependimal hücrelerde hasar olursa subependimal astrositler prolifere olur (ependimal granülasyon).
- **CMV ependim hücrelerini** enfekte eder.
- **Tanisit hücreler** üçüncü ventrikül tabanını döşeyen özelleşmiş bir ependim hücresidir.

Oligodendrositler:

- Merkezi sinir siteminde **miyelini sentezleyen** hücrelerdir. Periferik sinir sistemindeki **Schwann** hücrelerinin anoloğudur.
- **Demiyelinizan-dismiyelinizan hastalıklarda, progressif multifokal lökoensefalopatide ve multisistem atrofide** oligodendrosit hasarı izlenir.

Mikroglialar:

- **Kemik iliği kaynaklı** tek santral sinir sistemi hücreleridir. Diğerleri **ektoderm** kökenlidir.
- SSS'deki **majör fagositik** hücrelerdir; eğer sitoplazmaları çok sayıda intrasellüler lipid içeriyorsa (köpüksü sitoplazmalı makrofajlar gibi) bunlara **gitter hücreleri** adı verilir.
- **Serebral sifilizde rod hücreleri halini alırlar.**
- Hasarlı nöronları **nöronofaji** ile sindirirler.

Purkinje hücreleri, beyincikte bulunan, hücre gövdesi beyincik korteksinde belirgin bir tabaka teşkil eden, aksonları beyinciğin ürünlerini taşıyan bir sinir hücresi tipidir.

7. Aşağıdaki hücrelerden hangisi santral sinir sisteminde gliozisin oluşumunda rol alır? (Nisan 2003)

A) Epandimal hücre **B)** Astrosit
C) Oligodendrogliosit **D)** Nöron
E) Damar endotel hücresi

Doğru cevap: B

Astrositlerin en temel fonksiyonlarından birini sorgulayan bir soru. Gliozis.

Nöronlar, beynin majör fonksiyonel hücresidir.

Damar endotel hücresinin gliozis olayı ile ilgisi yoktur.

6. sorunun açıklamasına bakınız.

Sinir Sistemi Hastalıkları ve Patolojisi

8. **Aşağıdakilerden hangisi Schwann hücrelerinin merkezi sinir sistemindeki karşılığıdır?** (Eylül 90)

A) Oligodendrosit B) Ependimal hücre
C) Astrosit D) Mikroglia
E) Nöron

Doğru cevap: A

Oligodendrosit, Schwann hücrelerinin santral sinir sistemindeki karşılığıdır.

6. sorunun açıklamasına bakınız.

Beyin Hücreleri ve Patolojik Değişiklikler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **İskemik nekrozda gözlenen akut nöronal hasar (red nöron) ilk ne zaman ortaya çıkar**... 12-24 saat
2. **Uç organ çıkarıldığında nöronda olan dejenerasyona verilen isim**... Transsinaptik dejenerasyon
3. **Serebellumda purkinje hücrelerinin ölümü ile görülen gliozise ne denir**... Bergmann gliozisi
4. **Hiperamonyemi durumlarında görülen nükleusları soluklaşmış astrositlere verilen isim**... Alzheimer tip 2 glia
5. **Astrositlerde yaşla birlikte sıklığı artan görülen glikoprotein birikimine verilen isim**... Corpora amylacea
6. **Ependimal hücrelere özel afinitesi olan enfeksiyöz etken hangisidir**... CMV (sitomegalovirüs)
7. **Serebral sifilzde görülen özelleşmiş mikroglialara verilen isim**... Rod hücreleri

KONJENİTAL MALFORMASYONLAR

1. **Aşağıdakilerden hangisi nöral tüp defekti sonucunda ortaya çıkar?** (Nisan 2006)

A) Anensefali B) Holoprosensefali
C) Mikrosefali D) Syringomyeli
E) Corpus callozum agenezi

Doğru cevap: A

Nöral tüp defektlerinin terminolojisi ve klinik önemi TUS'ta spot olarak sorulur.

Nöral Tüp Defektleri:

Anensefali

Sık izlenen konjenital beyin malformasyonudur. Anensefalik çocukta kranyal kubbe hipoplastiktir ya da yoktur. Ayrıca orbita ileri doğru çıkıktır ve bu görünüm infanta tipik olarak **'froglite' (kurbağa)** görünümü verir. Nörohipofiz yoktur. Anterior hipofiz küçüktür. Sıklıkla beraberinde vertebral kemik ve spinal kord anomalileri izlenir. Ayrıca akciğer ve adrenal de hipoplaziktir ve sıklıkla **hidramniyoz** eşlik eder. Tanı prenatal konur. Amniyon sıvısında **alfa-fetoprotein ve asetilkolinesteraz** konsantrasyonları artmıştır. USG ile birinci trimester sonrasında tanınırlar.

Ensefalosel ve kraniyal meningosel

Daha hafif örneklerdir. **Ensefalosel daha sıktır** ve beyin dokusunun değişik oranlarda kafatasındaki bir defektten dışarı çıkması ile karakterizedir. **En sık oksipitalden oluşur.** Kranyal meningosel de ise sadece meninkslerde bir herniasyon vardır, tabloya beyin parankimi eşlik etmez.

Spina bifida

En sık izlenen nöral tüp defektidir. En sık **lumbosakral** bölgede izlenirler. Vertebraların parsiyel hipoplazisi ya da yokluğu sözkonusudur.

1. **Miyelosel:** En ağır formdur. Spinal kord tamamen dışarıdadır, üzerinde deri bulunmaz.
2. **Spinal meningosel:** Duvarında sadece meninksler bulunan kistik kitledir
3. **Meningomiyelosel:** Posterior vertebral defekt sonucu **(sıklıkla lumbo-sakral)** meninks ve spinal kord bir arada herniye olmuştur. Meninksler açıkta olabilir ya da deri ile örtülüdür. Meningomiyelosel sıklıkla hidrosefalus ile ya da **Arnold- Chiari malformasyonu** ile beraberdir.
4. **Spina bifida occulta: En hafif formdur.** Sadece vertebral kapanma defekti mevcuttur, meningsler ve spinal kord intakttır. Üstündeki deride pigmentasyon ve kıllanma saptanabilir. Genel popülasyonun %5-20 sinde **asemptomatik** olarak bulunur.

Holoprosensefali serebral hemisferlerin ayrılmamasıdır. Trizomi 13 ile ilişkilidir.

Mikrosefali baş çevresinin yaş ve cinsiyete göre ortalamanın altındaki iki standart sapmadan daha küçük olduğu nörogelişimsel bir bozukluktur.

Syringomiyeli (syrinks) medulla spinaliste santral kanaldan ayrı ve içi sıvı dolu ikinci bir kaviter oluşum bulunmasıdır.

Corpus callosum agenezisi hemisferler arası kortikal projeksiyonlar taşıyan beyaz cevher demetlerinin olmamasıdır. Görüntülemede yarasa-kanadı deformitesi şeklinde bulgu verir.

Konjenital Malformasyonlar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **En sık görülen nöral tüp defekti nedir...** Spina bifida

VASKÜLER HASTALIKLAR

1. **Akut piyojenik menenjitli bir hastada gelişen serebral hemorajik infarktın nedeni en büyük olasılıkla aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2006)

A) Fokal serebrit B) Serebral flebit
C) Adezif araknoidit D) Hidrosefali
E) Leptomenengeal fibrozis

Doğru cevap: B

Serebrovasküler hastalıkların en sık görülen sebebi olan infarkt sebep-sonuç ilişkisi nedeniyle çok sık sorulur.

İnfarkt, iskemi nedenli **koagülasyon nekrozudur**. Sayılan şıklar içinde **flebit** damar tıkanıklığına yol açan trombüslere zemin oluşturması nedeniyle infarktüse yol açabilecek bir sebeptir.

Serebral infarkt:

- Lokal dolaşım bozukluğunun sonucudur. Tüm serebrovasküler hastalıkların **%80'inden infarktlar** sorumludur.
- Sıklıkla **7. dekadda ve erkeklerde** izlenir.
- **Beyin infarktlarının en sık nedeni embolilerdir.**
- En önemli emboli kaynağı **MI, atriyal fibrilasyon**, kalp kapak hastalığı nedeniyle oluşan kalp duvarında gelişen trombüslerdir.
- Vasküler oklüzyonun diğer bir nedeni ise **ateroskleroza sekonder trombotik** oklüzyondur.
- Beyinde **embolinin en sık etkilediği kan damarları orta serebral arter dallarıdır.**
- **Basiler arteri emboliden çok trombotik oklüzyon** etkiler.
- Beyaz cevherde yaygın **hemorajik lezyonlar,** travma sonrası kemik iliği embolizasyonu için karakteristiktir.

Diğer şıklarda verilen hastalıkların, damar içinde trombüs oluşturma özelliği yoktur, bu nedenle infarkt yapmaları beklenmez.

2. **Spontan intraserebral kanamanın en sık görülen nedeni aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2000)

A) Anevrizma B) Hipertansiyon
C) Tümör D) AV malformasyon
E) Kan diskrazileri

Doğru cevap: B

Serebrovasküler hastalıkların etyolojik faktörleri çok sık spot soru olarak sorulur.

Hipertansif Serebrovasküler Hastalık

- Parankim kanamasının **en sık nedeni hipertansiyon, 2. sık nedeni ise amiloid** birikimidir.
- Hiyalen arteriyoskleroz, hiperplastik arteriyoskleroz ve bazen de arteriyollerde nekroz görülebilir.
- Hipertansiyonun özellikle bazal ganglionlarda yaptığı mikroanevrizmalara (300 mikron) **Charcot-Bouchard mikroanevrizmaları** denir, rüptüre olup kanamaya yol açabilirler.
- Arterioskleroza sekonder **laküler infarkt (minik kaviter enfaktlar)** görülebilir. Laküler infarkt en sık **lentiküler nükleusta** görülür.
- **Parankim kanaması en sık putamene sonra talamusa** olur. Ayrıca lober kanamalara da neden olabilir.
- Hipertansif ensefalopati (baş ağrısı, ödem, kusma, konfüzyon) gelişebilir. Hipertansif ensefalopati ile yaşayanlarda multiinfarkt demans (demans, yürüyüş bozuklukları) görülür. Biswanger hastalığı (Hipertansiyona bağlı gelişen demiyelinizan hastalık) da olabilir.

Anevrizma, spontan subaraknoid kanamanın en sık nedenidir.

Tümör, arteriovenöz malformasyon ve kan diskrazileri de beyin içi kanamaya neden olabilirlerse de en sık sebep değildir.

3. **İntraserebral kanamanın en sık nedeni aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2001)

A) Anevrizma rüptürü B) Travma
C) Kan diskrazileri D) Anjiyom
E) Hipertansif damar hastalığı

Doğru cevap: E

Serebrovasküler hastalıkların etyolojik faktörleri çok sık spot soru olarak sorulur.

2. sorunun açıklamasına bakınız.

Serebrovasküler hastalık		
Tip	**Zemin hazırlayan temel faktörler**	**Sık yerleşim yerleri**
Tromboz	Ateroskleroz	İnternal ve eksternal karotis arterlerinin boyundaki çıkışında, vertebral ve baziler arterlerde, Willis poligonunun dallarında özellikle orta beyin arteridir.
Emboli	Kalpte mural trombüsler, kapak vejetasyonları, yağ embolisi	Emboli sonucu arter tıkanmasının en sık görüldüğü yer orta beyin arteridir.
Beyin içi kanama	Hipertansiyon, pıhtılaşma bozuklukları, tümör içi kanama	Uzun süreli hipertansiyonda oluşan Charcot-Bouchard anevrizmalarının yırtılmasından olabilir.
Subaraknoid kanama	Konjenital Berry anevrizma yırtılması; muhtemelen hipertansiyonla birlikte	Willis poligonu ve orta beyin arterinin dallanma noktası

4. Aşağıdaki lezyonlardan hangisi beyinde hipertansiyon nedeniyle oluşmaz? (Eylül 2011)

A) Laküner enfarktlar **B)** Diffüz ensefalopati
C) İntraserebral kanama **D)** Subaraknoid kanama
E) Subdural hematom

Doğru cevap: E

Soru düşünme ile kolaylıkla yapılabilecek bir sorudur.

Subdural hematom köprü venlerin yırtılması ile ortaya çıkar. Bu hematomun etyolojisinde ise **kafa travması** (sarsılmış bebek sendromu), ileri yaş, alkolik ve İV ilaç bağımlıları bulunmaktadır. **Hipertansiyonun bu hematom ile ilgisi yoktur.**

Hipertansiyon:

- **Spontan intraserebral hemoraji** yapabilir.
- Hiyalen ve hiperplastik arteriyolosklerozdan dolayı damarlar daralır ve multiple küçük, kaviter infarktlar oluşur. Bunlara **laküler infarkt** denir.
- Bazen bu küçük damarlar kanaya bilir ve bu kan rezorbe olabilir. Bunlara **slit hemoraji** denir.
- Bu kanamalara sekonder baş ağrısı, kusma, bilinç bulanıklığı meydana gelebilir. Buna **hipertansif ensefalopati** denir.
- Hipertansif ensefalopati ile yaşayanlarda **multiinfarkt demans** (demans, yürüyüş bozuklukları) görülür.
- Biswanger hastalığı (Hipertansiyona bağlı gelişen demiyelinizan hastalık) da olabilir.
- Bu lezyonlar geride **skar (gliozis)** bırakarak iyileşebilir.

Subaraknoid kanamanın en sık nedeni sakküler (Berry) anevrizmanın rüptürüdür. Bu anevrizmaların nedenleri OD polisiktik böbrek, Ehler-Danlos sendromu tip 4, nörofibromatozis tip-1, Marfan sendromu, fibromusküler displazi, aort koarktasyonu, sigara içimi ve **hipertansiyondur.**

5. Berry anevrizmasının yerleştiği bölge aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 99)

A) Willis poligonu **B)** Femoral arter
C) Temporal arter **D)** İnternal karotid arter
E) Mesenterik arter

Doğru cevap: A

Spontan subaraknoid kanama; etyoloji-patogenez ve klinik içeriğiyle çok sık sorulur.

Berry anevrizmaları, özellikle serebral damarlarda **Willis poligonunda** görülen küçük kese şeklinde vasküler malformasyonlardır.

En sık anterior kominikan arter ile **anterior serebral arter arasında** görülür.

Berry anevrizmaları, OD polikistik böbrek hastalığı, Ehlers-Danlos sendromu tip 4, nörofibromatozis tip-1, Marfan sendromu, ekstra-kraniyel arterlerde fibromusküler displazi, aort koartasyonu, beyindeki arterio-venöz malformasyonlar, hipertansiyon ve sigara içimine bağlı ortaya çıkabilir.

Spontan subaraknoid kanamanın en sık nedeni Berry anevrizması rüptürüdür.

6. Aşağıdakilerden hangisi sinir sistemi sakküler anevrizmalarının gelişiminde predispozan bir faktör olarak kabul edilmez? (Nisan 2006)

A) Hipertansiyon **B)** Marfan sendromu
C) Sigara **D)** Enfeksiyon
E) Ehler Danlos sendromu

Doğru cevap: D

Spontan subaraknoid kanama; etyoloji-patogenez ve klinik içeriğiyle çok sık sorulur.

Sakküler anevrizma ve subaraknoid hemoraji

- Spontan subaraknoid kanamanın **en sık** nedeni **sakküler berry anevrizma rüptürüdür.**
- Berry anevrizmaları sıklıkla kadınlarda izlenir. Olguların çoğu 50 yaş altındadır.
- Arterlerin bifurkasyon bölgelerinde tunika mediadaki konjenital defekt sonucunda gelişir. Buna rağmen çocuklar ve infantlarda son derece nadirdir.
- **Polikistik böbrek hastalığı, Ehlers - Danlos sendromu, nörofibromatozis, Marfan sendromu, ekstrakranyal arterlerde fibromusküler displazi, aort koarktasyonu, beyindeki arterio-venöz malformasyonlar, hipertansiyon, sigara kullanımı gibi bazı durumlara eşlik etme riski yüksektir.**
- Sakküler anevrizmalar en sık **anterior serebral arter ile anterior komminikan arterin birleşim noktasında oluşur.**
- SAK oluşan hastalarda, semptomların başlamasından 4-9 gün sonra olguların %40'ında radyolojik olarak gösterilebilen arteriyel spazm nedenli **infarkt** gelişebilir.

Klinik:

- Subaraknoid hemorajilerde **ani başlayan ağır baş ağrısı, kusma ve bilinç kaybıyla** giden bir tablo izlenir. Meningeal irritasyon bulguları ve özellikle **ense sertliği** sıklıkla bulunur. %50'si birkaç gün içinde ölürler.

7. Klinik belirti veren spontan subaraknoid kanamanın en sık görülen nedeni aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2005)

A) Anevrizma rüptürü **B)** Hipertansiyon
C) Vaskülit **D)** Travma
E) Arterio venöz malformasyon

Doğru cevap: A

Spontan subaraknoid kanama; etyoloji-patogenez ve klinik içeriğiyle çok sık sorulur.

6. sorunun açıklamasına bakınız.

****** Spontan kelimesi geçmeseydi cevap "travma" olurdu.**

8. **Travmatik kafa kırığında orta meningeal arterin yaralanması sonucu aşağıdakilerden hangisi gelişir?** (Eylül 97)

   A) Subdural kanama B) Subaraknoid kanama
   C) Epidural kanama D) Pons tabanına kanama
   E) Eksternal kapsül içinde hematom

Doğru cevap: C

Travmaya bağlı oluşan serebral hemoraji sendromları hem nedenleri, hem lokalizasyonları, hem de klinikleri ile çok sık sorulurlar.

Epidural hematom:

- Nedeni **arteria meningia media rüptürüdür** ve sıklıkla buna neden olan **temporal kemik skuamöz parça kırıkları** ile bir aradadır.
- Epidural hematomlar duraya bası yaparlar ve alttaki beyin parankimini yassıltırlar. Eğer hemen drene edinmezler ise, **transtentorial, gyral ve tonsiller herniasyona** neden olabilirlerki sonuç ölümdür.
- Çok sayıda hastada, travma sonrasında kısa bir süre için (birkaç saat) normal, etkilenmemiş, açık bellekli bir süre vardır (lucid interval), ardından bilinç progressif olarak kaybolur.

Subdural hematom:

- **En sık görülen hematom tipidir.**
- **Kafanın hızla çevrildiği ya da hareket ettiği durumlarda** (kamçı hareketi, kafaya sert bir şeyle vurma, yumruklama, infantın silkelenmesi gibi - sarsılmış bebek sendromu), beyin yüzeyi ile dural sinüsler arasında yer alan **köprü venlerinin yırtılmasıyla** oluşur.
- **Beyin atrofisi bulunan yaşlılar (Alzheimer hastalığı) ve beyin gelişimi az olan çocuklar** özellikle hassastırlar.
- Sızan kan; duranın altında toplanır ve **subdural hematom** oluşur. Burada hematom altındaki beyin konvekstir ve bu kitle etkisi veren diğer tablolardan ayrımını sağlar.
- Bu tablo hematomda baskın olarak pıhtılaşmış kan veya baskın olarak erimiş kan pıhtısının bulunuşuna göre **akut ya da kronik olarak sınıflandırılırlar**. Subdural hematom kliniğinde yavaş progressif nörolojik kötüleşme tipiktir.

Spontan subaraknoid kanamanın en sık nedeni sakküler anevrizma rüptürüdür.

Pons tabanına kanama ve eksternal kapsül içinde hematom nadir görülen kanama sendromlarıdır.

Vasküler Hastalıklar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Hipertansiyonda bazal ganglionlarda gözlenen mikroanevrizmalara verilen isim**...Charcot - bouchard mikroanevrizmaları
2. **Hipertansiyonda görülen beyin enfarktı**... laküner enfarkt
3. **Vasküler düz kas disfonksiyonu ve NOTCH3 gen mutasyonu nedeniyle oluşan hastalık**... Subkortikal infarkt ve lökoensefalopati ile birlikte olan serebral OD (Otozomal Dominant) arteriopati (CADASIL)
4. **Beyinde en sık görülen vasküler malformasyon hangisidir**... Arteriovenöz malformasyon
5. **Santral sinir sisteminde arteriovenöz malformasyonun en sık görüldüğü yer**... Arteria serebri media dallarında
6. **İntrauterin-peripartum hipoksinin beyin bulguları**....germinal matrikste kanama, periventriküler lökomalazi, ulegri, multikistik ensefalopati
7. **Ulegyri tanımı**... incelmiş, gliotik giruslar

TRAVMATİK HASARLAR

1. **Sağ alnına yumruk atılan bir boksörde en belirgin kontüzyon nerede görülür?** (Nisan 98)

   A) Sağ frontal B) Sol frontal
   C) Sağ oksipital D) Sol oksipital
   E) Sağ parietal

Doğru cevap: A

Travmatik serebral hasarların özellikleri önemli spot sorular olarak sorulur.

Kontüzyon, künt travma ile kafatası kemiklerinin altındaki beyin parankimine çarpması sonucu oluşur. En sık görülen yerler; orbital sınırlar boyunca frontal loblar ve temporal loblardır. Daha az görülen yerler; oksipital loblar, beyin sapı ve serebellumdur.

Ne zaman **duran bir başa hareketli bir cisimin çarpması** söz konusu olursa, **kontüzyon çarpma bölgesinin altında izlenir, buna coup contusion** denir.

Aksine ne zaman **hızla hareket eden bir baş sert sabit bir yüzeye çarparsa**, beyinde görülen ağır hasar **çarpmanın olduğu yerin tam aksindeki beyin bölgesinde** izlenir buna **contrecoup contusion** denir.

1. kattan ense üzerine sırt üstü düşen birinde primer beyin hasarı frontal bölgede olur.

Travmatik Hasarlar
İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Kafanın kamçı hareketi yaptığı durumda ortaya çıkan hematom ve parankim hasarı...** subdural hematom, diffüz aksonal hasar

NÖROKUTANÖZ SENDROMLAR

1. **Aşağıdakilerden hangisi fakomatoz grubu hastalıklardan biri değildir?** (Eylül 2004)

A) Nörofibromatozis
B) Von Hippel-Lindau hastalığı
C) Sturge-Weber hastalığı
D) Dandy-Walker malformasyonu
E) Tuberoskleroz

Doğru cevap: D

TUS'un en çok sorulan konularından biri fakomatozlardır. Gruba girmeyen hastalıklardan, giren hastalıkların özelliklerine kadar herşey sorulur.

Dandy-Walker malformasyonu bir posterior fossa anomalisidir, gelişimsel bir bozukluktur.

Familyal Tümör Sendromları
(Nörokutanöz Sendromlar)

Sendrom	Özellik
Nörofibromatosis 1	Nörofibromlar, schwannomlar, malign periferik sinir tümörü, gliomlar, **cafe-au-lait lekeleri, iriste lisch nodülleri, feokromasitoma**
Nörofibromatosis 2	8. kafa çiftinde **bilateral schwannom**, menenjiom, spinal nörofibromlar, spinal kord ependimomları, Non-neoplastik lezyonlar olarak schwannosis, meningioanjiyomatosis ve glial hamartomlar eşlik edebilir.
Tuberoskleroz	Serebral kortikal malformasyon, **subependimal dev hücreli astrositom**, **epilepsi** (ilk haftalarda), mental retardasyon, kardiyak **rabdomiyomlar, renal anjiyomiyolipomlar**, retinal hamartom, kutanöz lezyonlar; lokalize kalınlaşmalar (shagreen patch), hipopigmente alanlar (ash-leaf patch), subungual fibromlar ve **adenoma sebaseumdur (en karakteristik deri lezyonu)**
Von Hippel-Lindau	**Serebellar hemanjiyoblastom**, retinal anjiyom, **renal hücreli karsinom**, eritropoetin sekresyonu, feokromasitoma, visseral kistler, ependimal kistler
Sturge-Weber hastalığı	**Genetik değil**, sporadiktir. **5.kafa çifti trasesinde deride kutanöz anjiyomlar**, aynı taraflı oksipital atrofi meningial anjiyomatosis, serebral kalsifikasyon, epilepsi, mental retardasyon, grafide kafada tren rayı kalsifikasyon (damar duvarlarında), **glokom.**

2. **Deride pigmentasyon bozuklukları ve periferik sinirlerde daha sık olmak üzere sinir sisteminde tümöral oluşumlarla birlikte görülen kalıtsal hastalık aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 88)

A) Nörinom
B) Schwannom
C) Ganglionörom
D) Nörofibromatozis
E) Von Hippel Lindau sendromu

Doğru cevap: D

Bu hastalıklar grup olarak sorulabileceği gibi hastalığa özgü bulgular olarak da sorulurlar.

Soruda tarif edilen hastalık **nörofibromatozistir.**

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Nörinom, schwannom ve ganglionörom tekil tümörlerdir, multipl tümör içeren sendromlar değildir.

3. **Von Recklinghausen hastalığında multipl bulunan tümör aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2000)

A) Fibroadenom
B) Retinoblastom
C) Nörofibrom
D) Adenomatöz polip
E) Bazal hücreli karsinom

Doğru cevap: C

NF-1'in diğer ismini vererek sorulan bir soru tipi. Mantık yine aynı: Sendromun içeriği.

Von Recklinghausen hastalığında multipl nörofibromlar görülür.

Fibroadenom, sıklıkla memede görülen bengin bir tümördür.

Retinoblastom, çocukluk çağında en sık malign göz içi tümördür, sıklıkla Rb gen mutasyonuyla birliktedir.

Adenomatöz polip, kolon kanseri riski taşıyan displastik poliptir.

Bazal hücreli karsinom, derinin en sık görülen primer malign tümörüdür.

- Multipl nörofibromlar, pleksiform nörofibromlar NF- I açısından araştırılmalıdır.
- Soliter nörofibromlar NF-I (von Recklinghausen'in) bir komponenti olmadan da görülebilir.
- **Nörofibromatozis II**'de bilateral akustik nörinom görülmesi tipiktir. **NF-II'de 22. kromozomda lokalize bir tümör supressor geni olan MERLİN geni inaktivasyonu** vardır. **Merlin hücreler arası kontakt inhibisyonda yer alan bir sitoskeletal proteini** kodlar. Sporadik akustik nörinom oluşabilmesi için 2 alelinde mutant olması gerekir.

4. Aşağıdaki kalıtsal tümör sendromlarından hangisinde multipl menenjiyomlar görülür? (Nisan 2005)

A) Tuberoz Skleroz
B) Nörofibromatozis Tip II
C) Turcot Sendromu
D) Gorlin Sendromu
E) Von Hippel Lindau Sendromu

Doğru cevap: B

NF-1'e göre daha nadir görülen NF-2'nin özelliğini soran bir soru.

Nörofibromatozis, **ras protoonkogen mutasyonu** ile oluşan **fakomatoz** (nörokütanöz sendrom) sendromlarından birisidir. **Tip II'de ise Lisch nodülleri görülmez. Bilateral akustik nörinomlar, multipl menenjiyomlar** görülür.

Turcot sendromu, adenomatöz poliplere beyin tümörlerinin eşlik ettiği bir sendromdur.

Gorlin sendromu, multipl bazal hücreli karsinomlarla karakterize herediter tümör sendromudur.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

5. Aşağıdaki sendromların hangisine multipl menenjiyomlar eşlik eder? (Eylül 94)

A) Nörofibromatozis
B) Tuberoskleroz
C) Struge-Weber
D) Von-Hippel Lindau
E) Osler Rendau Weber

Doğru cevap: A

NF-1'e göre daha nadir görülen NF-2'nin özelliğini soran bir soru.

Tip I → (17. kromozom) OD geçiş

Tip II → (22. kromozom) OD geçiş

Tip I nörofibromatozise, Von - Rechlinghausen hastalığı, **tip II'ye akustik nörofibromatozis** denilir

Osler-Rendau Weber hastalığı otozomal dominant geçen multipl anevrizmal telenjiektazilerle seyreder. Deri, oral kavite, solunum, sindirim, üriner traktus, karaciğer, beyin ve dalağı tutar. Rüptür sonucu burun kanaması, hematüri ve GIS kanamasına yol açabilir.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

6. Von Hippel Lindau sendromuna aşağıdaki tümörlerden hangisinin eşlik etmesi <u>en olasıdır</u>? (Eylül 96)

A) Multipl menenjiyom
B) Medulloblastom
C) Hemanjiyoblastom
D) Schwannom
E) Pleomorfik ksantoastrositom

Doğru cevap: C

Von Hippel Lindau sendromu içerik olarak en az olan fakomatoz olmasına rağmen en çok sorulanlardan biridir.

Von Hippel Lindau'daki eritropoetin artışı daha çok **serebellar hemanjiyoblastomadan** kaynaklanıyor.

Pleomorfik ksantoastrositom, çocukluk ya da genç erişkin dönemde ve en sık temporal lop yerleşiminde görülür. Grade 2'dir.

Schwannom, pontoserebellar köşede görülen bir benign tümördür.

Medulloblastom, çocukluk çağında, posterior fossada görülen kötü diferansiye malign tümördür.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

7. Von Hippel-Lindau hastalığında, santral sinir sisteminde görülmesi beklenen tümör aşağıdakilerden hangisidir? (Mayıs 2011)

A) Astrositom
B) Schwannom
C) Hemanjiyoblastom
D) Meninjiyom
E) Nörositom

Doğru cevap: C

Von Hippel-Lindau sendromu bir nörokutanöz sendromdur. Nörokutanöz sendromlar sıklıkla sorulmaktadır.

Von Hippel-Lindau sendromuna eşlik eden santral sinir sistemi tümörü serebellar **hemanjiyoblastomlardır.**

** Nörokutanöz hastalıklardan ataksi telenjiektazi OR, Sturge-Weber genetik değil, diğerleri OD geçer.

Astrositom, beynin en sık primer tümörüdür.

Schwannom, pontoserebellar köşede görülen bir benign tümördür.

Menenjiyom, erişkinlerde en sık 2. beyin tümörüdür, sıklıkla benigndir.

Nörositom, merkezi sinir sisteminde çok nadir görülen, ventrikül yerleşimli, septum pellusidum hücrelerinden köken alan nöronal bir tümördür.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

- **Bilateral böbrek hücreli karsinom gelişimi...** Von-Hippel-Lindau hastalığı
- **Böbrek hücreli karsinom gelişimi riski taşıyanlar...** Von-Hippel-Lindau hastalığı, tuberoz skleroz, Erişkinin polikistik böbrek hastalığı, sigara kullanımı
- **Feokromasitoma ile birarada izlenenler...** Men Tip II veya III; Nörofibromatozis tip 1, von Hippel Lindau (Nörokutanöz sendromlar içinde feokromasitoma ile en yüksek birliktelik, Sıklıkla bilateral feokromasitoma), Tuberoskleroz, Sturge-Weber

8. **Von Hippel-Lindau hastalığına aşağıdaki tümörlerden hangisinin eşlik etmesi beklenir?** (Nisan 2016 Orijinal)

A) Renal hücreli karsinom
B) Anjiyomiyolipom
C) Kardiyak rabdomiyom
D) Pulmoner lenfanjiyoleiomiyomatozis
E) Bazal hücreli karsinom

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Von Hippel-Lindau hastalığında aşağıdaki tümörlerden hangisinin görülmesi beklenmez?** (Nisan 2016 BENZERİ)
>
> A) Serebellar hemanjiyoblastom
> B) Retina anjiyom
> C) Renal hücreli karsinom
> D) Feokromasitoma
> E) Kardiyak rabdomiyom
>
> ***Doğru cevap: E***

TUS bazı hastalıkları seviyor; von Hippel Lindau onlarda biri kesinlikle.

Von Hippel Lindau hastalığı, otozomal dominant geçişli, sıklıkla **serebellum yerleşimli hemanjiyoblastomlar** saptandığı bir hastalıktır; ancak özellikle **bilateral renal hücrel karsinom** ve **bilateral feokromasitoma** sıklıkla tabloya eşlik eder. Renal hücreli karsinomların berrak hücreli tiplerinde de sıklıkla vHL gen defektinin bulunması bu beraberliğin bir yansımasıdır.

Diğer seçeneklerde verilen anjiyomiyolipom, kardiyak rabdomiyomlar ve pulmenel lenfanjiyoleiyomiyomat osis tuberöz skleroza eşlik eden lezyonlardır; bazal hücreli karsinom ise Gorlin sendromunda beklenen bir bulgudur.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Nörokutanöz Sendromlar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Sekizinci kafa çiftinde bilateral schwannomanun tanısı koydurduğu nörokutanöz hastalık...** Nörofibromatozis tip 2
2. **Tuberosklerozun en tipik deri bulgusu...** adenoma sebaseum
3. **Genetik geçmeyen nörokutanöz hastalık...** Sturge Weber sendromu
4. **OR geçen nörokutanöz hastalık...** Ataksi telenjiektazi
5. **Nörokutanöz hastalıkların genellikle genetik geçiş şekli...** OD

SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONLARI

1. **Viral ensefalitin tipik histopatolojik bulgusu aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 93)

A) Demiyelinizasyon
B) Perivasküler ve menengial bölgede mononükleer hücre infiltrasyonu
C) Nötrofil infiltrasyonu
D) Gri cevherde azalma
E) Nöronal atrofi

Doğru cevap: B

Santral sinir sistemi enfeksiyonları, nadiren sorulur ve spot özellikleri çok sevilir.

Viral ensefalitte en önemli histolojik bulgu, **perivasküler** ve **parankimal mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu**dur. HSV-2 ile oluşan şiddetli generalize ensefalit % 50 oranında genital aktif HSV enfeksiyonu olan kadından vajinal yolla doğan bebekte görülür.

Demiyelinizasyon, beyaz cevherde görülen bir hastalıktır.

Nötrofil infiltrasyonu, beyinde sık görülen bir bulgu değildir.

Gri cevherde azalma, nörodejeneratif hastalıklarda görülen bir bulgudur.

Nöronal atrofi, çeşitli nedenlere bağlı olarak beynin gri cevherinde meydana gelen kayıptır.

- **Viral ensefalitte** perivasküler ve parankimal mononükleer hücre infiltrasyonu, mikroglial nodüller ve nöronofaji görülür.
- Epidemik ensefalitlerde **Arbovirüsler,** sporadik ensefalitlerde **HSV tip I** en sık izlenir.

2. **AIDS'li bir hastada santral sinir sisteminde gelişebilen nekrotizan ventriküloensefalitin <u>en olası</u> etkeni aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2007)

A) Sitomegalovirus
B) Arbovirus
C) Toksoplazma
D) Polyomavirus
E) Herpes simpleks tip 1 virusu

Doğru cevap: A

AIDS denilince alışılagelmiş etkenleri bir kenara koymak gerekir.

Sitomegalovirus, mikrosefali-periventriküler kalsifikasyon yapar. CMV nöron, glial hücreler, ependim hücreleri, endoteli enfekte eder. Paraventriküler subependimal bölgeler tutulur. **Hemorajik nekrotizan ventriküloensefalit ve koroid pleksit yapar.**

Arbovirüs: Lenfositoz (nadiren nötrofil artar), perivasküler alanlarda toplanması tipiktir. Nöronofaji (nekroze alanın fagosite edilmesi)-mikroglialarin çoğalması (mikroglial nodüller) beklenen gelişimlerdir.

HSV-1: Çocuklarda-genç erişkinlerde sıktır. Sadece %10'unda eski HSV hikayesi vardır. Temporal lobun inferior-medial bölgeleri/frontal lobun orbital girusunu tutar. Bu bölgede hemoraji yapması tipiktir.

PML: JC polyomavirüs etkendir. Ortalama 14 yaşında maruz kalınır. Primer enfeksiyonda sorun olmaz. **Çoğu insan seropozitiftir.** İmmünsüpresyon olursa virüs aktifleşir ve hastalık başlar. Beyaz cevheri-tüm beyni tutar. Oligodendrosit nükleusunda viral inklüzyonlar vardır.

Toksoplazma lezyonları genellikle serebral hemisferin beyaz maddesi ve subkortikal gri maddede yerleşir. Subakut başağrısı, ateş, nöbet, fokal nörolojik belirtiler ve demans yapar.

3. **Aşağıdakilerden hangisi tipik olarak santral sinir sisteminde paraventriküler hemorajik nekrotizan ensefalit yapar?** (Eylül 2013 Orijinal)

A) Herpes virüs **B)** Sitomegalo virüs
C) Poliyo virüs **D)** Kuduz virüsü
E) JC virüs

Doğru cevap:B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisinin ependim hücrelerine afinitesi vardır ve intrakranial kalsifikasyon yapabilir? (Eylül 2013 BENZERİ)

A) Herpes virüs B) Sitomegalo virüs
C) Poliyo virüs D) Kuduz virüsü
E) JC virüs

Doğru cevap: B

Santral sinir sisteminin enfeksiyöz ajanları ve spesifik yerleştikleri yerler bilinmelidir.

Sitomegalovirüs: Mikrosefali-periventriküler **kalsifikasyon** vardır. CMV nöron, glial hücreler, ependim hücreleri, endoteli enfekte eder.**Paraventriküler subependimal bölgeler tutulur. Hemorajik nekrotizan ventriküloensefalit ve koroid pleksit yapar. Hem nükleer hemde sitoplazmik inklüzyonlar izlenir.

Herpes virüs: HSV ensefaliti nekrotizan hemorajik tipte fakat özellikle **temporal** lobu, frontal bölgeleri tutar. Nöronlarda ve glial hücrelerde **Cowdry A** inklüzyonları izlenir.

Polio virüs: Ön boynuz motor nöronlarını tutar. Daha çok asemptomatik ilerlerken, semptomatik hastalarda gevşek felçler ile ilerleyen hastalık tablosu yapar.

Kuduz virüsü: Negri sitoplazmik, eozinofilik cisimlerdir. İnflamasyon olmadan hipokampusun piramidal nöronları, serebellumun purkinje hücrelerinde bulunur. İnkübasyon periyodu 1-3 aydır. Bu ısırığın SSS'ye yakınlığına göre değişir. Keyifsizlik, başağrısı, ateş, **lokal parestezi (diagnostiktir) vardır.** Farengeal kaslarda kontraksiyon köpürme, hidrofobiye neden olur. **Respiratuvar merkez etkilenince ölüm olur.**

JC polyoma virüs: Oligodendroglialların enfeksiyonu ve demyelinizasyon ile ilerleyen bir ensefalittir. **Papovavirüs** ailesinden ve yavaş virüs enfeksiyonudur.

Arbovirüs: Lenfositoz (nadiren nötrofil artar), perivasküler alanlarda toplanması tipiktir. Nöronofaji (nekroze alanın fagosite edilmesi)-mikroglialların çoğalması (mikroglial nodüller) görülür.

4. **Fungal menenjitin en sık sebebi olup müsinöz kapsüle sahip olan mikroorganizma aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2000)

A) A.israeli **B)** Mucor
C) B. dermatitis **D)** Candida albicans
E) Kriptokokkus neoformans

Doğru cevap: E

Fungal menenjit soruları çok nadirdir ve spot özellikleri sorulur.

Kriptokokkus neoformans; çini mürekkebi ile yıldızlı gökyüzü manzarasının klasik nedenidir. Monomorfiktir. Müsinöz kapsüllü bir mantardır. Özellikle **AIDS**'li hastalarda ve normal popülasyonda **en sık** fungal menenjit sebebidir.

Fungal Meningoensefalitler:

- En sık beyin invazyonu yapan etkenler **kandida ve kriptokoktur.**
- **Mukormikozis** ketoasidozlu kişilerde rastlanır.
- Vaskülit özellikle **mukormikozis ve asperjilloziste** görülür. Nadiren kandidada yapabilir.
- Kriptokok çini mürekkebi ile preparatta, PAS, müsikarmin ve gümüş boyası ile dokuda görülür.
- Kriptokok kesitlerinde sabun köpüğü manzarası ortaya çıkar.

Kontrolsüz diyabetli hastalarda en olası fungal menenjit etkeni **mukor**dur.

5. **Aşağıdaki menenjit etkenlerinden hangisinin sıklıkla beyin tabanını tutması beklenir?** (Nisan 98)

A) Streptokok menenjiti **B)** Stafilokok menenjiti
C) Meningokok menenjiti **D)** Tüberküloz menenjit
E) Viral menenjit

Doğru cevap: D

Tüberküloz menenjitinin en klasik bulgusunu sorgulayan bir soru.

Tüberkülozda, meninksler jelatin benzeri ya da fibrinli bir eksuda ile örtülüdür ve yer yer makroskobik olarak görülebilecek odaksal yoğunlaşmalar olabilir. Bu değişiklikler genellikle **beyin tabanında** çok belirgindir ve buradan lateral sulkuslara yayılabilir.

Pia ve arachnoid zarlarının iltihabına **leptomenenjit,** duvarının iltihabına **pakimenenjit** denir. **En sık bakteriyel menenjit gözlenir.**

- Meningokok
- Pnömokok
- H. influenza Tip B

- **Aseptik akut menenjit**
  - Enterovirüsler
  - Kabakulak → En sık
  - HSV-I
- **Bakteriyel aseptik menenjit**
  - **Tüberküloz**
  - Brucellozis
- **Mantarlar**
  - Cryptococcus neoformans
  - H. capsulatum
- **Parazitler** → Toksoplazma gondi

6. **Aşağıdakilerden hangisinde serebellum ve striatumda amiloid plakları yer alır ve morfolojik bulgular Creutzfeldt-Jakob hastalığı ile benzerlik gösterir?** (Eylül 2004)

A) Subakut sklerozan panensefalit
B) Kuru
C) Progresif multifokal lökoensefalöpati
D) İskemik ensefalöpati
E) Multiple skleroz

Doğru cevap: B

Spongioform ensefalopatiler, üyeleri ve özellikleri açısından sık sorulur.

Spongioform Ensefalopatiler:

Bunlar **prion** denen ekstrelerle taşınırlar.

Başlıcaları;

- Creutzfeldt-Jacob hastalığı (CJ)
- Gerstmann-Straussler sendromu
- Kuru
- Ailevi ölümcül uykusuzluk hastalığı

Creutzfeldt-Jacob hastalığı:

- **En sık görülen prion hastalığıdır.**
- Genellikle sporadiktir ama genetik geçiş de olabilir.
- **7. dekadda** ortaya çıkar.
- İatrojenik geçiş olabilir. Örneğin kornea transplantasyonu, growth hormon, derin yerleştirilmiş elektrotlar gibi.
- **Hızlı progressif demans yapar.** Miyoklonus görülebilir.
- Semptomlar ortaya çıkınca yaşam süresi 7 aydır.
- **Morfolojide nöron kaybı ve reaktif gliozis varken inflamasyon yoktur.**

SSPE: Kızamığın geç komplikasyonudur. Çocuk-gençlerde görülür. Aşılamayla oran azalmıştır. Yaygın gliozis ve miyelin dejenerasyonu, oligodendrosit ve nöron çekirdeklerinde viral inklüzyonlar ve nörofibriler tangle ile karakterizedir.

PML: JC polyomavirüs etkendir. Ortalama 14 yaşında maruz kalınır. Primer enfeksiyonda sorun olmaz. Çoğu insan seropozitiftir. İmmünsüpresyon olursa virüs aktifleşir ve hastalık başlar. Beyaz cevheri-tüm beyni tutar. Oligodendrosit nükleusunda viral inklüzyonlar vardır.

İskemik ensefalopati, arteriyel tansiyon 50 mmHg'nin altına düştüğünde beyinde watershed alanlarında görülen iskemik nekrozdur.

Multipl skleroz, en sık görülen demiyelinizan hastalıktır. Beyaz cevherde demiyelinizasyon ile karakterizedir.

Sinir Sistemi Enfeksiyonları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Menenjitin en sık bakteriyel nedeni hangisidir...** Streptococcus pneumoniae
2. **Beyinde tüm nöronları tutabilen ve bazı nöronlarda intrasitoplazmik negri cisimciği oluşturan enfeksiyöz etken hangisidir...** Kuduz virüsü
3. **Prion proteinlerin sıklıkla tuttuğu beyin bölgesi...** Gri cevher
4. **Patolojik olan prion protein formu... PRPSC**
5. **Spongioform değişikliğin görülmediği spongioform ensefalopati...** Ailevi ölümcül uykusuzluk hastalığı
6. **Oligodendrosit nükleuslarında inklüzyon ve buzlu cam görüntüsünün tipik olduğu beyin hastalığı...** progresif multifokal lökoensefalopati
7. **Beyinde PAS (+) kapsül sabun köpüğü görünümüne neden olan mikroorganizma...** C.neoformans

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ

1. **Çocukluk çağında posterior fossada en sık görülen tümörler, aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?** (Eylül 2011)

A) Menenjiyom, ependimom
B) Pilositik astrositom, medulloblastom
C) Pilositik astrositom, oligodendrogliom
D) Medulloblastom, hemanjiyoblastom
E) Hemanjiyoblastom, ependimom

Doğru cevap: B

Soru hangi tümörün ne zaman nerede ortaya çıkacağını sorgulamaktadır.

Pilositik astrositom çocukluk çağının en sık görülen iyi prognozlu beyin tümörüdür. Serebelluma (bu da posterior fossa'da) yerleşir.

Medulloblastom çocukluk çağında serebelluma yerleşir ve çok kötü prognozludur.

Menenjiyom özellikle erişkinlerde menisklere yerleşen bir tümördür.

Epandimom çocukta 4. Ventriküle, erişkinde medüllo spinalise yerleşen bir tümördür.

Hemanjiyoblastom da serebelluma yerleşebilir. Polistemi yapar. Nadir görülür. von-Hippel Lindau sendromunun bir komponentidir.

Oligodendrogliom ise supratentoriyal bölgeye yerleşen ve kalsifikasyon gösteren bir kitledir.

- **Herediter tümör sendromlarının hangisinde multipl bazal hücreli karsinom ve medulloblastom görülebilir...** Gorlin sendromu (bazal hücreli nevüs sendromu)
- **Sıklıkla çocukluk çağında ve serebellumda görülen, tipik olarak Rosenthal fibrilleri ile karakterize, grade 1 posterior fossa tümörü hangisidir...** Pilositik astrositom

2. Aşağıdakilerden hangisi Dünya Sağlık Örgütü'nün derecelendirmesine göre düşük derece (grade I) glial tümördür? (Eylül 2011)

A) Diffüz astrositom **B)** Pilositik astrositom
C) Oligodendrogliom **D)** Ependimom
E) Pleomorfik ksantoastrositom

Doğru cevap: B

Zor görünen bir soruyu basit bir yorumla yapalım! Düşük grade iyi diferansiye bir tümör, iyi diferansiye tümör iyi prognozlu bir tümör, grade 1 ise en iyi prognozlu tümör demektir.

Pilositik astrositom en iyi prognozlu beyin tümörüdür. Yani grade 1'dir.

Diffüz astrositom grade 2'dir.

Oligodendrogliom genellikle serebral hemisferlere-beyaz cevhere yerleşir. Grade 2'dir.

Epandimom çocukta 4.ventriküle erişkinde medüllaspinalise yerleşir. Grade 2'dir.

Pleomorfik ksantoastrositom gençlerde temporal loba yerleşir. Epilepsiye neden olabilir ve grade 2'dir.

Menenjiyom da grade 1'dir. Ama şıklarda yok.

- **Özellikle pilositik astrositomda görülen GFAP pozitif, eosinofilik birikimler...** Rosenthal fibrilleri
- **Çocuklarda en sık görülen SSS tümörü hangisidir...** Astrositom (en sık pilositik astrositom)
- **Erişkinde en sık görülen SSS tümörü hangisidir...** Astrositom (en sık glioblastom)

"Beyin tümörlerinin gradelemesi" başlıklı tabloya bakınız.

3. Erişkinlerde <u>en sık</u> görülen santral sinir sistemi tümörü aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 93)

A) Medulloblastom **B)** Astrositom
C) Nöroblastom **D)** Schwannoma
E) Oligodendrogliom

Doğru cevap: B

Beyin tümörlerinin spot özellikleri çok önemlidir. Mutlaka bilmemiz gerekir.

Astrositom, en sık görülen erişkin santral sinir sistemi tümörüdür. Orta yaşta sıktır. Malign davranış göstereni **glioblastom**dur. Oligodendrogliom gliomların % 5-15'ini oluşturur.

Medulloblastom, çocukluk çağı beyin tümörlerinin %20'sidir. Daha çok serebellumda görülür.

Nöroblastom, çocuklarda daha sık surrenal medulladan çıkan malign bir tümördür.

Schwannom, pontoserebellar köşeden çıkan bir benign tümördür.

Oligodendrogliom, erişkinlerde görülür, genellikle serebral hemisferlere-beyaz cevhere yerleşir.

VEP (Vasküler endotelyal proliferasyon), glioblastomda ve pilositik astrositomda var.

VEP normalde kötü prognozu gösterirken pilositik astrositomlarda görülen VEP kötü prognozu göstermez.

Beyin tümörlerinin gradelemesi

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
• Pilositik astrositom	• Diffüz astrositom	• Anaplastik tümörler	• Medulloblastom
• Gangliogliom	• Ependimom	• Papiller ve rabdoid menenjiom	• Glioblastom
• DNET	• Şeffaf hücreli ve kordoid menenjiom		• Atipik teratoid / rabdoid tümör
• Sinsityal, • Fibroblastik, • Transitional, • Psammomatöz, • Sekretuvar, • Mikrokistik menenjiyom			

Sinir Sistemi Hastalıkları ve Patolojisi

4. Yetişkinlerde santral sinir sisteminde en sık görülen primer neoplazm aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2008)

A) Oligodendrogliom B) Medulloblastom
C) Astrositom D) Ependimom
E) Schwannom

Doğru cevap: C

Beyin tümörlerinin spot özellikleri çok önemlidir. Mutlaka bilmemiz gerekir.

Soruda verilen tümörlerden 3'ü erişkin çağ **(Oligodendrogliom, Ependimom, Schwannom),** biri çocukluk çağı **(medulloblastom),** biri ise hem erişkin hem de çocukluk çağının santral sinir sistemi tümörleridir.

Hem erişkinde (Fibriler Astrositom), hem çocuklarda (Pilositik Astrositom) en sık görülen santral sinir sistemi primer tümörü klinisyenlerle de aynı fikirde olmak kaydıyla tartışmasız **astrositomdur.**

5. İki yaşın altında en sık görülen primer beyin tümörü aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 98)

A) Medulloblastom
B) Ependimom
C) Astrositom
D) Oligodendrogliom
E) Menengiom

Doğru cevap: C

Yine beyin tümörleri ile ilgili bir spot soru. Epidemiyolojik özelliklerini çok iyi bilmemiz gerekir.

Astrositom, erişkinde ve **çocukta santral sinir sisteminde en sık görülen tümörü**dür. Orta yaşta sıktır. Malign davranış göstereni **glioblastomdur.**

Pilositik astrositom çocuklarda en sık, **glioblastom** erişkinlerde en sık primer beyin tümörüdür.

Medulloblastomlar çocukluk çağı beyin tümörlerinin % 25'dir. Daha çok **serebellumda** görülür. **Ependimom,** çocuklarda en sık 4. ventrikül, erişkinlerde medullospinalise yerleşir.

Oligodendrogliom, gliomların % 5-15'ini oluşturur. Erişkinlerde görülür.

Menenjiyom sıklıkla erişkinlerde görülür.

6. On iki yaşındaki kız hastada, 4 cm çaplı, mural nodül içeren kistik, düzgün sınırlı serebellar kitle saptanıyor. Histolojik incelemede fibriler ve mikrokistik alanlar içeren bifazik tümör görülüyor. Ayrıca Rosenthal fibrillerin varlığı tespit ediliyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2015 Orijinal)

A) Glioblastom
B) Hemanjiyoblastom
C) Oligodendrogliom
D) Santral nörositom
E) Pilositik astrositom

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Çocukluk çağında sıklıkla serebellum hemisferinde kistik kitle olarak saptanan, grade I olan beyin tümörü aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2015 BENZERİ)

A) Medulloblastom
B) Hemanjiyoblastom
C) Oligodendrogliom
D) Glioblastom
E) Pilositik astrositom

Doğru cevap: E

Temel özellikler üzerine kurulmuş eski TUS sorusunun modifiye hali...

Çocukluk çağında lösemi lenfoma grubu dışında en önemli tümörler beyin tümörleridir ve TUS'ta bu konuda soru sorulması beklenmelidir.

- Çocukta santral sinir sisteminin en sık tümörü astrositomlar en sık görülen astrositom ise **pilositik astrositomdur.**
- Pilositik astrositomlar sıklıkla serebellum hemisferlerinde, kistik iyi sınırlı kitle olarak saptanırlar. **Ayrıca 3.ventrikülün tabanı ve duvarında, optik sinirler ve kiyazmada bazen de beyin hemisferlerinde bulunabilir.**
- Mikroskobik incelemede bifazik görünümde olması ve **Rosenthal fibrillerin** varlığı tipiktir.
- Çocukta infratentorial **(sıklıkla serebellum)** yerleşimli ikinci önemli tümör ise medülloblastomdur ve agresif, kötü diferansiye, küçük yuvarlak mavi hücreli tümör görünümünde tümörlerdir ve Homer-Wright rozetleri içerirler.
- **Hemanjiyoblastom** sıklıkla erişkinde ve solid serebellum kitlesi olarak saptanırlar. Polistemi yaparlar.
- **Glioblastom ve oligodendrogliom** çocukluk çağında görülmesi beklenmeyen tümörlerdir; glioblastom kötü sınırlı agresif bir tümör, oligodendrogliomlar ise kalsifikasyonları ile tanınan tümörlerdir.
- **Sanral nörositom** sıklıkla supratentoriyal, ventrikül içine büyüyen solid lezyonlardır.
- **Oligodendrogliom:** Beyaz cevhere yerleşen nöron etrafında tipik olarak uydulaşma (satellitozis) şeklinde büyüyen bir tümördür. Kalsifiye olabilmesi ve histopatolojik olarak yağda-sahanda yumurta görünümü önemli özellikleridir. 1p 19q kaybı iyi prognoz göstergesidir.

"Astrositomlar" ve ***"Beyin tümörleri"*** başlıklı tablolara bakınız.

Astrositomlar						
Grade	**Mitoz**	**Hücresellik**	**Pleomorfizm**	**Vep***	**Nekroz**	
1:Pilositik astrositom	+/-	+		+		• **Çocuklarda en sık beyin tümörüdür** • Serebellum, optik sinir, 3. venrikül tabanı nadiren serebral hemisferlerde ortaya çıkabilir • **En iyi prognozlu beyin tümörüdür** • **Rosenthal fibrilleri içerir** • P53 mutasyonu beklenmez • Genetik olanlarda **NF-1 mutasyonu (nörofibromin)** izlenebilir • **BRAF** sinyal yolunda değişiklikler bulunmuştur • Tümör sıklıkla bifaziktir (mikrokistik ve fibriler alanlar) • Mitoz nadir • **Vasküler hücre proliferasyonu görülebilir ancak kötü prognozu göstermez**
2:Diffüz astrositom	+	+				
3: Anaplastik astrositom	+ +	++	++			
4:Glioblastom	+++	+++	+++	+	+	• **Erişkinde en sık beyin tümörü** • **En kötü prognozlu beyin tümörü** • Bölgeden bölgeye tümör görünümünde değişiklik karakteristiktir • Tümör hücreleri nekrotik bölgelerin kenarları boyunca **psödo-palisading** paterni oluştururlar

*= Vasküler endotel hücre proliferasyonu=Glomerüloid cisim oluşmasına neden olur

Beyin tümörleri					
Tümör	**Yaş**	**Yer**	**Grade**	**Radyoloji**	**Mikroskopik**
Pilositik astrositom	Çocuk Genç	Serebellum Optik sinir	1	Serebellum hemisferinde kistik kitle	Rosental fibrilleri Mitoz ve nekroz yok
Glioblastom	45-55	Supratentoryal En sık frontal	4	Korpus kallosum invazyonu, kelebek lezyon	Palizatlaşan nekroz - Vasküler endotelyal proliferasyon
Oligodendrogliom	Erişkin	Fronto-temporal beyaz madde	2 - 3	Kalsifiye tümör	- Tümör hücreleri yağda yumurda tipinde - Chicken wire (tavuk kümesi) tipinde damarlanma
Ependimom	Çocuk	- 0-20 yaş arası;4. Ventrikül - 20 yaş üstü; medüllo spinalis	2-3	Çocukta hidrosefali Erişkinde syringomyeli	Perivasküler psödorozet Ependimal rozet (blefaroplast)
Medülloblastom	Çocuk	Serebellum vermis	4	Serebellum vermisde kitle Hidrosefali BOS içinde yayılma	Küçük yuvarlak mavi hücreli tümör Homer-Wright psödorozetleri Nadir Flexner Wintersteiner gerçek rozetleri
Menengiom	-Erişkin -Kadında sık	Araknoid zar kökenli	1 (%96)	Beyin parankimini iten, sert, kalsifiye tümör	Psammom Progesteron reseptörü

7. **Çocuklarda ve gençlerde <u>en sık</u> 3. ventrikülde, serebellumda ve optik sinirde görülen glial tümör aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 99)

A) Glioblastom
B) Pilositik astrositom
C) Ependimom
D) Anaplastik astrositom
E) Oligodendrogliom

Doğru cevap: B

Pilositik astrositomlar, en sık sorulan astrositom tipidir, tüm özelliklerini bilmemiz gerekir.

Glioblastom erişkinlerde görülür.

Ependimom çocuklarda en sık 4. ventriküle yerleşir.

Anaplastik astrositom, erişkinlerde görülür.

Oligodendrogliom, erişkinlerde görülür.

6. sorunun açıklamasına bakınız.

8. **Aşağıdaki glial tümörlerin hangisinde sağkalımın diğerlerinden daha uzun olması beklenir?** (Eylül 2003)

A) Oligodendrogliom
B) Epandimom
C) Pilositik astrositom
D) Medulloblastom
E) Fibriller astrositom

Doğru cevap: C

En iyi prognozlu beyin tümörünü soran spot soru örneği.

6. sorunun açıklamasına bakınız.

Pilositik astrositom: En iyi prognoz
Glioblastom: En kötü prognoz

Pleomorfik Ksantoastrositom:

- Nadir görülen glial tümörlerdendir.
- Çocukluk ya da genç erişkin dönemde ve **en sık temporal lop** yerleşiminde görülür.
- **Grade 2'dir.**
- Nükleer özellikleri yüksek grade'li olan ama retikülin liflerinin yer aldığı, kronik inflamasyon hücrelerinin görüldüğü, nekroz ve mitozun olmamasıyla tanınan bir tümördür. Bazen lipid ile dolu, nöronal ve glial markırlar eksprese edebilen neoplastik astrositlerden oluşur.
- **Genellikle epilepsi hikayesi vardır.**

9. **Aşağıdaki santral sinir sistemi tümörlerinde hangisinde sıklıkla kalsifikasyon görülür?** (Nisan 97)

A) Pilositik astrositom
B) Schwannoma
C) Oligodendroglioma
D) Nöroblastom
E) Glioblastom

Doğru cevap: C

Oligodendrogliomun birkaç adet spot özelliği vardır, bilirsek soru piyango gibi olur.

Oligodendrogliomlar

- **Serebral** beyaz cevheri tutan, **erişkin çağın tümörleridir.**
- **Kalsifikasyon çok sıktır (%90).**
- **Satellitozis** (nöronların etrafında neoplastik hücrelerin gruplaşma eğilimi) görülür.
- Mono- morfik uniform, yuvarlak nükleuslu, perinükleer halo içeren hücrelerden oluşur.
- Astrositomlara gore **daha iyi prognoza** sahiptirler.
- **4-5. dekadlarda sıktır.**
- **Grade 2'dir.** Anaplastik olanı grade 3'tür (kötü olanlar glioblastomdan ayrılamazlar).
- En sık genetik değişiklikler:
  - **IDH1 ve IDH2 mutasyonlarıdır.**
  - Çoğu vakada **1p ve 19 q kaybı vardır (iyi prognoz).**
  - **9p ve 10 q kaybı ile CDKN2A mutasyonu anaplastik olanlarda vardır (kötü prognoz).**

Diğer tümörlerde yüksek oranda kalsifikasyon görülmez.

Kafa içi kalsifikasyonla karakterize 4 kitle:

1. Oligodendrogliom
2. Menenjiyom
3. Arterio Venöz Malformasyon
4. Kraniyofarenjiyom

10. **Aşağıdaki sinir sistemi tümörlerinden hangisi için 1p ve 19q kaybı önemli bir moleküler genetik değişikliktir?** (Eylül 2012)

A) Oligodendrogliom
B) Ependimom
C) Medulloblastom
D) Astrositom
E) Menenjiyom

Doğru cevap: A

TUS tarihinin en zor sorularından birisi.

1p ve 19q kaybı oligondrogliomda mevcuttur ve iyi prognoz kriteridir.

Ependimom: Çocukta 4. ventriküle, erişkinde medulla spinalise yerleşen bir tümördür. **Nörofibromatozis-2 'de sıklığı artar** ve grade 2 bir tümördür.

Medulloblastom: Çocukta serebellumun en kötü prognozlu tümörüdür. Serebellumun orta hattına yerleşirler ama erişkinlerde lateral yerleşim olabilir. Drop metastaz yapabilir. **En sık genetik bozukluk 17 p kaybıdır ve kötü prognozla ilişkilidir** Myc mutasyonunda kötü prognoz kriteridir.WNT (APC-beta catenin), NOTCH sinyal yollarında bozuklukta buna neden olabilir.

Astrositom:

- **İnfiltratif:** 4-6. Dekadlar arasındanaplastik astrositom (3) ve glioblastom (4) olarak ayrılır.

Sinir Sistemi Hastalıkları ve Patolojisi

- Glioblastomda olup diğerlerinde olmayanlar nekroz ve vasküler veya endotelyal hücre proliferasyonudur. (Tümör VEGF ürettiği için)
- Glioblastomlarda RAS aktivasyonu, p53 ve Rb inaktivasyonu görülür.

• **Non-infiltratif:** Low grade olanları p53 mutasyonu ve PDGF alfa over ekspresyonu gösterirken, high grade olanları Rb- p16/CDKNaA mutasyonu gösterirler.

Menenjiyom: Radyoterapi alanlarda risk artar. Grade 1 dir. Hiperosteozis ve girdap patterni izlenir. Atipik olanları grade 2, anaplastik olanları grade 3 tür. EMA/ CEA (+) tir. **En sık izlenen kromozom anomalisi 22 q kaybıdır.** Nörofibromatozis-2'de de risk artar.Parasagital bölge, sfenoid kanadı, olfaktor kanal, sella tursika ve foramen magnumda ortaya çıkabilir.

9. sorunun açıklamasına bakınız.

11.

I. Pilositik astrositom – Serebral hemisfer
II. Oligodendrogliom – Serebellum
III. Miksopapiller ependimom – Spinal kord

Santral sinir sisteminde görülen glial tümörler ve bu tümörlerin en sık tutulduğu lokalizasyonlarla ilgili yukarıdaki eşleştirmelerden hangileri doğrudur? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız III
D) I ve II
E) II ve III

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıda verilen beyin tümörü - en sık yerleşim yeri eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır? (Nisan 2017 BENZERİ)

A) Ependimom- Spinal kord
B) Pilositik astrositom – Serebellum
C) Oligodendrogliom – Serebral hemisfer
D) Pleomorfik ksantoastrositom- Temporal lob
E) Medulloblastom- Serebral hemisfer

Doğru cevap: E

Santral sinir sisteminde görülen glial tümörlerin lokalizasyonunu bilmeyi gerektiren ezber sorusu.

Miksopapiller ependimom: Erişkinde **medulla spinaliste (filum terminaleya yakın)** kanalis sentraliste yerleşen papiller çıkıntıların izlendiği bir ependimom tipidir.

Pilositik astrositom: Çocuklarda en sık beyin tümörüdür. Yerleşimi daha çok serebellum, optik sinir, 3. venrikül tabanı nadiren serebral hemisferlerdir. **En iyi prognozlu beyin tümörüdür. Rosenthal fibrilleri** içerir. Düşük dereceli olmasına rağmen **P53 mutasyonu beklenmez.**

Oligodendrogliom: Erişkinde **beyaz cevherde kalsifiye** kitlelerdir. **Satellitosis** (nöronların etrafında neoplastik hücrelerin gruplaşma eğilimi) ve histopatolojik olarak **sahanda yumurta** görünümü izlenir.

Pleomorfik ksantoastrositom, çocuklarda **temporal lob** yerleşimli, grade 2 tümördür.

Medulloblastom, çocukluk çağında görülen, **serebellum yerleşimli,** kötü diferansiye bir tümördür.

12. Ventrikül yüzeyinden köken alan tümör aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 93)

A) Oligodendrogliom
B) Astrositom
C) Schwannom
D) Medulloblastom
E) Ependimom

Doğru cevap: E

Ventrikül yüzeyini döşeyen hücrelerden gelişen tümör deyince akla gelen yegane tümör ependimomdur.

Ependimom:

- **Grade 2'dir.** Anaplastik olanları grade 3'tür.
- Ventrikülleri döşeyen epitelden kaynaklanır.
- NF-2'de kural olarak sadece spinal kordta görülürler. İnfiltratif gliomlardaki gibi p53 mutasyonu taşımazlar.
- Ependimomlar **her yaşta** görülebilirler.
- Hayatın **ilk 2 dekadında tipik olarak 4. ventrikülde** iken; **erişkinde spinal kord** en sık tutulan bölgelerdir.
- Erişkinin spinal kordun filum terminalesinden ortaya çıkan papiller yapıdaki formuna **miksopapiller ependimom** denir.
- BOS akımında bozukluk ve sonuçta hidrosefali ve artmış kafa içi basıncı izlenir.
- **Histolojide damar çevrelerinde perivasküler psödorozet veya lümende ependimal rozetler izlenir.**
- Bu tümörlerde anaplastik değişim izlenir.
- Ependimomlarda BOS yayılımı sıktır.

Diğer şıklarda verilen glial tümörler beynin parankimindedir, ventriküler hücrelerden gelişmez.

13. Epandimomlar, santral sinir sisteminde aşağıdaki yapıların hangisinden köken almaz? (Eylül 2007)

A) Filum terminale
B) Spinal kordun santral kanalı
C) Korpus kallozum
D) Koroid pleksus
E) Dördüncü ventrikül

Doğru cevap: C

Ependimomla ilgili az sayıda spot özellikten biri tümörün nerden kaynaklandığıdır.

Epandimomlar korpus kallozumdan gelişmez; çünkü korpus kallozum, beyin ve medulla spinalisin fizyolojik boşluklarıyla ilgili bir yapı değildir.

Epandimomlar, beynin ve medulla spinalisin fizyolojik boşluklarından kaynaklanabilen nöronal kökenli bir tümördür.

Bu boşluklara örnek olarak **4.ventrikül, koroid pleksus, spinal kordun santral kanalı ve filum terminale** verilebilir.

14. Genellikle çocuklarda görülen klinik olarak epilepsi ile ortaya çıkan ve tipik olarak temporal lobun yüzeyel kısımlarında düşük dereceli yerleşen tümör aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2014 Orijinal)

A) Medulloblastom
B) Santral nörositom
C) Triton tümörü
D) Disembriyoblastik nöroepitelyal tümör
E) Atipik teratoid rabdoid tümör

Doğru cevap: D

Aynı soruda grade 2 glial tümör deseydi cevap pleomorfik ksantoastrositom olurdu. dikkat!!

Disembriyoblastik nöroepitelyal tümör (DNET) (grade-1)

- Çocukla görülür.
- Temporal lobun superfisial bölgesine yerleşir (Korteks).
- Epilepsi sıktır.
- Oligodendrositlere benzer.

Santral Nörositom ve ekstravenrtiküler nörositom (Grade-1)

- Ventriküler sistemin tümörüdür.
- Özellikle lateral-3. Ventrikülde görülür (For. Monro)
- Tümör hücreleri oligodendrogliomayı taklit eder.

Atipik teratoid/rabdoid tümör

- Çocukta serebelluma yerleşen yüksek grade bir tümördür. INI geni bozuktur.

Medulloblastom

- Çocukta serebelluma yerleşen PNET grubu yüksek grade tümördür. 17. kromozom delesyonu vardır.

Triton Tümörü

- Malign periferik sinir kılıfı tümörü+rabdomyosarkom birlikteliğidir.

Pilositik astrositom çocukta görülür ama serebelluma yerleşir.

Oligodendrogliom ve glioblastom erişkinlerde serebral hemisferde görülür.

Menenjiyom, erişkinlerde meninks epitelinden gelişir.

15. Yirmi yaşın altında görülen, serebellumda yerleşen ve indiferansiye hücrelerden oluşan malign tümör aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2004)

A) Astrositom
B) Oligodendrogliom
C) Glioblastom
D) Ependimom
E) Medulloblastom

Doğru cevap: E

İşte, beyin tümörleri içinde sayıca en çok sorulan konu medulloblastomdur. Tüm özelliklerinin harfiyen bilmemiz gerekir.

Medulloblastom:

- **PNET (primitif nöroepitelyal tümörler) grubundan bir tümördür.**
- Hayatın **ilk iki dekadında en sık serebellumun** vermisinde (orta hattına), daha ileri yaşlarda serebellar hemisferde görülen tümörlerdir.
- Bu lezyon normal **serebellar yapıyı yıkar** ve ventriküler sistem içine uzanabilir, böyle olgularda tablo ependimomlara benzer.
- SSS içinde **4. ventrikül invazyonu ile yayılım yap**abilir (drop metastaz).
- **Kötü diferansiyedir.**
- Mikroskobik olarak medülloblastom **küçük, primitif, çok az sitoplazması bulunan hücrelerden** oluşur ve bu hali ile pediatrik yaş grubunda görülen **küçük yuvarlak mavi hücreli tümörler grubunun bir üyesidir.**
- Nöroblastomda görülen **Homer- Wright rozetleri** bu tümördede bulunur.
- **Çok kötü prognozludur.**
- Moleküler değişikliklere göre 4 gruba ayrılır:
  - WNT tipi,
  - SHH tipi (sonic hedgehog sinyal yolu),
  - Grup 3 medulloblastom (MYC amplifikasyonu),
  - Grup 4 (i17q sitogenetik değişikliği) nodüler desmoplastik ve büyük hücreli varyantları vardır.

Soruda indiferansiye hücre ipucuna bakıldığında **astrositom, oligodendrogliom ve ependimom** eleniyor.

Glioblastom ve medulloblastom ayırımında çocuk ve serebellum ipuçlarını kullanarak medulloblastomu bulmalıyız.

16. Santral sinir sisteminin primitif nöroektodermal kaynaklı tümörü aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 94)

A) Ependimom
B) Oligodendrogliom
C) Medulloblastom
D) Kordoma
E) Pilositik astrositom

Doğru cevap: C

Medulloblastomun en önemli spot özelliklerinden birisi olan PNET özelliği soruluyor.

PNET grubundan olan beyin tümörü **medulloblastomdur.** Diğer tümörler bu grupta yer almaz.

Kordoma, notokord kaynaklı malign bir tümördür.

15. sorunun açıklamasına bakınız.

17. Genellikle çocuklarda görülen ve serebellumda lokalize beyin tümörü aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 97)

A) Medulloblastoma B) Metastatik tümör
C) Lenfoma D) Oligodendroglioma
E) Glioblastom

Doğru cevap: A

Bu soruda gözlerimizin önce pilositik astrositomu araması gerekir ama şıklarda yok.

Medulloblastomlar, serebellumda yerleşirler ve hayatın ilk on yılının sık tümörlerinden birini oluştururlar. Çocuklarda en sık görülen serebellar malign tumör medulloblastomdur.

Metastatik tümör, genellikle serebral parankimde multipl odaklı kitleler yapar.

Lenfoma, immün supresif kişilerde damar çevresinde yerleşen malign lenfositler tarafından yapılır.

Glioblastom ve **oligodendrogliom** erişkin tümörüdür.

15. sorunun açıklamasına bakınız.

18. Çocukta serebellar vermisten kaynaklanan 4. ventriküle uzanan tümör aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 98)

A) Glioblastom B) Kraniyofarenjiyom
C) Medulloblastoma D) Schwannoma
E) Menengioma

Doğru cevap: C

Medulloblastomun klasik kaynağı ve lokalizasyonunu beraber soran bir soru.

Çocuklarda serebellar vermişten kaynaklanan ve 4. ventrikülü invaze eden tümör **medulloblastomdur.**

Kraniyofarenjiyom, Rathke kesesinden köken alan suprasellar yerleşimli bir tümördür.

Schwannom, pontoserebellar köşe tümörüdür.

Menenjiyom, erişkinlerde görülen ekstrakraniyal bir tümördür.

15. sorunun açıklamasına bakınız.

19. Medulloblastomların <u>en sık</u> yerleşim yeri aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2001)

A) Corpus callosum B) Serebellum
C) Paryetal lob D) Mezensefalon
E) Tentorium

Doğru cevap: B

15. sorunun açıklamasına bakınız.

Klasik medulloblastom sorusu, hatta en çok sorulan özelliği.

Medulloblastomlar en sık serebullumda ve çocuklarda izlenir.

Medulloblastom, primitif nöroektodermal kökenli bir tümördür.

SSS'de nöroektodermal kökenli tümörler;

- Nöroblastom
- Pineoblastom
- Ependimoblastomdur.

Nöronal olmayan primitif nöroektodermal kökenli tümör ise **Ewing tümördür**.

20. Aşağıdaki beyin tümörlerinden hangisi çocukluk çağında yalnızca serebellum lokalizasyonludur? (Nisan 2003)

A) Diffüz astrositom B) Oligodendrogliom
C) Ependimom D) Nöroblastom
E) Medulloblastom

Doğru cevap: E

Klasik medulloblastom sorusu, hatta en çok sorulan özelliği.

Medulloblastom, 14 yaş altı çocuklarda sık görülen sinir sistemi tümörü olup **serebellumda** yerleşir. **Küçük çocuklarda** tipik olarak **vermiste, yaşlı hastada** ise daha çok **yarım kürelerin yan kıvrımlarında** görülür.

Difüz astrositom, oligodendrogliom serebral hemisfere yerleşir.

Ependimom erişkinde spinal korda yerleşir.

Nöroblastom, surrenal medulladan kaynaklanır.

21. Primitif görünümlü hücrelerden oluşan, Homer Wright rozetleri yapan, serebellumda lokalize olan ve sıklıkla çocukluk çağında görülen tümör aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2008)

A) Glioblastom
B) Ependimom
C) Pilositik astrositom
D) Astroblastom
E) Medulloblastom

Doğru cevap: E

Bu soruda kısaca medulloblastomun nerdeyse tüm özellikleri özetlenmiş.

Homer - Wright rozetleri, beyinde medulloblastomda görülür. Medulloblastom çocukluk çağının en sık görülen **malign beyin tümörüdür** ve **serebelluma** yerleşir.

Glioblastom, erişkinlerin en sık görülen malign beyin tümörüdür. Patolojik olarak nekroz bulunması tipiktir.

Epandimom, çocukla 4.ventrikülçevresine, erişkinde medullo spinalise yerleşen bir tümördür. Rozet-pseudorozet yaparlar (Homer -Wright rozet'i değil).

Pilositik astrositom, çocukların en sık görülen beyin tümörüdür.Serebelluma yerleşir. Rozental fibrillerinin görülmesi bu tümör için tipiktir. Aynı zamanda en iyi prognozlu beyin tümörüdür.

Astroblastom, genellikle genç erişkin ve çocukluk yaş grubunda görülür. Sıklıkla supratentoriyal ekstraventriküler yerleşimli (serebral hemisfer), iyi sınırlı, kontrast tutan, solid kitleler şeklinde ortaya çıkar.

15. sorunun açıklamasına bakınız.

Atipik Rabdoid/Teratoid Tümör:

- Genç çocuklarda **posterior fossa** ve **supratentorial bölgede** eşit görülür.
- **EMA ve vimentin (+), desmin (-)'tir.**
- Karakteristik özelliği 22. **kromozomda genetik bozukluk** olmasıdır.
- **Kötü diferansiyedir. Grade 4 tümördür.**
- Epitelyal, mezenşimal, nöronal ve glial komponentler içeren farklılaşma ile karakterizedir.
- **INI-1 geni bozuktur.**

22. Altmış yaşındaki erkek hasta, baş ağrısı ve bilinç bulanıklığı nedeniyle getiriliyor. Öyküsünden, 6 yıl önce böbrek nakli yapıldığı öğreniliyor. Kraniyel manyetik rezonans incelemesinde multipl lezyonlar saptanıyor. Biyopsisinde perivasküler yerleşimli dar sitoplazmalı, yüksek mitotik aktivite gösteren neoplastik infiltrasyon görülüyor. Neoplastik hücrelerde CD20 pozitifliği tespit ediliyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2016 Orijinal)

A) Lenfoma
B) Glioblastom
C) Menenjiyom
D) Astrositom
E) Metastatik karsinom

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisi immün supresif kişilerde, beyin parankiminde, damar çevresinde malign hücrelerin bulunması ile karakterize, viral bir etyolojiye sahip tümör aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2016 BENZERİ)

A) Menenjiyom
B) Oligodendroglliom
C) Ependimom
D) Lenfoma
E) Astrositom

Doğru cevap: D

Vaka sorusu şeklinde hazırlanmış bir santral sinir sistemi tümörü sorusudur. Primer santral sinir sistemi lenfomaları nadir olmakla birlikte, immünsüpresif hasta grubunda görülmeleri ve 'anjiyosentritik büyüme' bilinmesi gereken temel özellikleridir.

Hastaya böbrek nakli yapılması immünsüpresif bir durumun varlığını gösteriyor. Dar sitoplazmalı yüksek mitotik aktivite gösteren neoplastik infiltrasyon 'küçük mavi yuvarlak hücreli tümörler' ailesinden bir tümörü işaret ediyor. Neoplastik hücrelerde CD20 pozitifliği ise 'B' lenfosit kökenli bir tümör yani lenfoma olduğunu gösteriyor.

Primer Beyin Lenfoması:

- Agresif, **büyük hücreli Non-Hodgkin lenfomalardır.**
- **Sıklıkla B hücre kaynaklıdırlar.**
- AIDS gibi **immünsüpresif** olgularda görülme oranı yüksektir.
- Bu tümörün bir karakteristik özelliği damar etrafında yerleşim eğilimidir **(anjiyosentritik büyüme).**
- **EBV ilişkisi de sıktır.**
- **Genellikle multisentriktir.**
- Tümör hücreleri **CD20 pozitiftir.**

Glioblastom: Erişkinde en sık beyin tümörüdür ve en kötü prognozlu beyin tümörüdür. Bölgeden bölgeye tümör görünümünde değişiklik karakteristiktir. Tümör hücreleri nekrotik bölgelerin kenarları boyunca **psödopalisading** paterni oluştururlar.

Menenjiyom: Bu tümörler araknoidde bulunan **meningotelyal hücrelerden** kaynaklanırlar ve beyin parankimi dışında, meninkslerde yerleşmişlerdir. Sıklıkla **erişkinde** ve kraniyel ya da spinal kordda görülen genellikle **benign** tümörlerdir. **Kadınlarda sıktır** (özellikle spinal kord lezyonları). **Progesteron reseptörleri taşıyan tümörlerdir.**

Astrositom: Gliomalar sınıfından bir beyin tümörüdür. İki major kategoriye ayrılır: **infiltratif astrositomlar ve pilositik astrositomlar.** İnfiltratif astrositomlar erişkinlerdeki primer beyin tümörlerinin %80'ini oluşturur. 4 önemli grade içerir; grade 1 pilositik astrositom, grade 2 diffüz astrositom, grade 3 anaplastik astrositom ve grade 4 glioblastom.

Santral sinir sistemi **metastatik tümörleri,** çoğunlukla karsinomlardan olmak üzere, **en çok akciğer,** meme, malign melanom, böbrek ve gastrointestinal traktustan gelir. Koryokarsinom gibi nadir görülen tümörler çok yüksek oranda beyin metastazı yaparken, daha sık görülen **prostat karsinomu** gibi bazı tümörler beyne metastaz yapmaz, ama ilişkili **kemiklere** ve **duraya metastaz** yaparlar.

Oligodendrogliom: Erişkinde **beyaz cevherde kalsifiye** kitlelerdir. **Satellitosis** (nöronların etrafında neoplastik hücrelerin gruplaşma eğilimi) ve histopatolojik olarak **sahanda yumurta** görünümü izlenir.

Ependimom: Ventrikül yüzeyini döşeyen hücrelerden meydana gelir. Çocuklarda sıklıkla 4. ventriküle, erişkinlerde ise spinal korda yerleşir.

23. Primer SSS lenfomasına en sık predispozan neden aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 98)

A) HSV
B) EBV
C) EMN
D) CMV
E) Mycozis fungoides

Doğru cevap: B

Beyin lenfomalarının en önemli etyolojik faktörlerini bilmemizi isteyen bir soru.

HIV, AIDS'e neden olan bir retrovirustur. Primer SSS lenfomasının en sık görüldüğü hastalıktır. HIV enfeksiyonunda **CD4 T lenfositlerinin** sayısı azalır.

Lenfomanın sebebi ise EBV'dir.

22. sorunun açıklamasına bakınız.

24. Aşağıdaki primer santral sinir sistemi neoplazilerinden hangisinin gelişiminde viral etyoloji rol oynayabilir? (Nisan 2006)

A) Astrositom
B) Menenjiyom
C) Lenfoma
D) Glioblastom
E) Medulloblastom

Doğru cevap: C

Beyin lenfomalarının en önemli etyolojik faktörlerini bilmemizi isteyen bir soru.

Primer santral sinir sistemi lenfomalarının EBV ile ilişkisi çok fazladır.

Diğer şıklarda verilen tümörlerin gelişiminde viral etyoloji rol oynamaz.

22. sorunun açıklamasına bakınız.

25. Böbrek transplantasyonu yapılmış bir hastada hem gri hem de beyaz cevherde multipl nodüller oluşturan ve damar çevrelerinde yoğunlaşan tümör en büyük olasılıkla aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2008)

A) Medülloblastom
B) Ependimom
C) Oligodendrogliom
D) Malign lenfoma
E) Diffüz astrositom

Doğru cevap: D

Bu soruda anahtar kelime renal transplantasyon yapılmış olması ve tümörün perivasküler yerleşimli olmasıdır.

İmmün süprese kişilerde görülen perivasküler yerleşimli beyin tümörü **lenfomadır.**

Soruda verilen **immün supresyon ve damar çevresinde yerleşmiş tümör hücreleri** ipuçları lenfoma dışındaki diğer şıkların elenmesini sağlar.

22. sorunun açıklamasına bakınız.

26. Aşağıdaki primer santral sinir sistemi tümörlerinden hangisi tipik olarak pineal bölgesinde yerleşir? (Nisan 2006)

A) Menengiom
B) Medulloblastom
C) Oligodendrogliom
D) Ependimon
E) Germ hücreli tümör

Doğru cevap: E

Germ hücreli tümörlerin bir-iki adet spot soru olabilecek özelliği vardır. Bilsek yeter.

Germ Hücreli Tümörler:

- **Suprasellar ve pineal alanı** sever.
- En sık **germinom** görülür.
- Genellikle ilk 2 dekadda görülür.
- **Erkeklerde daha sıktır.**
- Germ hücreli tümörlerin beyin metastazı nadirdir.
- **BOS'ta AFP-HCG artar.**

Menenjiyom meninkste, **medulloblastom** serebellumda, **oligodendrogliom** beyaz cevherde, **ependimom** ise ventrikül duvarlarında çıkan bir tümördür.

27. Aşağıdaki tümörlerden hangisi en sık pineal gland bölgesinde görülür? (Mayıs 2011)

A) Oligodendrogliom
B) Ependimom
C) Germ hücreli tümörler
D) Lenfoma
E) Pleomorfik ksantoastrositom

Doğru cevap: C

Santral sinir siteminde tümörlerin yerleşim yerleri çok önemlidir.

Germ hücreli tümörler orta hatta yerleşirler (Pineal bez, suprasellar bölge).

Oligodendrogliom serebral hemisferlerde özellikle de beyaz cevhere yerleşir.

Pleomorfik ksantoastrositom temporal loba yerşelir.

Ependimom özellikle ventriküllerin çevresine yerleşir. Tipik olarak çocukta 4.ventrikül, erişkinde medulla spinalis'e yerleşir.

Lenfomalar anjiyosentrik pattern gösterir.

28. Polisitemi yapan beyin tümörü aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 93)

A) Serebellar hemanjiyoblastom
B) Medulloblastom
C) Astrositom
D) Koroid pleksus papillomu
E) Oligodendrogliom

Doğru cevap: A

Polisitemi ve VHL sendromu, hemanjiyoblastomlar ile ilgili sorulabilecek yegane özelliklerdir.

Serebellar hemanjiyoblastom, renal hücreli karsinom ve **hepatosellüler karsinom, eritropoetin** salgılayarak polisitemi oluşturabilir.

Hemanjiyoblastom, Von Hippel Lindau Sendromu'nda görülen ve **eritropoetin salgılayarak polisitemiye** neden olan bir tümördür.

Medulloblastom, 10 yaş altında çok sık, daha çok beyinciği tutan ve BOS'la yayılabilen bir tümördür.En sık görülen tümör astrositomlar olup astrositom, anaplastik astrositom ve glioblastom grubutüm erişkin glial tümörlerinin %80-90'ını oluşturur.

Astrositom zamanla glioblastom dönüşebilir.

Koroid pleksus papillomu, çocuklarda sıklıkla lateral ventriküle, erişkinlerde 4. ventriküle yerleşir. BOS üreterek veya basarak hidrosefaliye neden olurlar.

Oligodendrogliom, en sık orta yaşta ve beyinde görülür.

29. Sıklıkla progesteron reseptörü bulunduran ve gebelikte hızla büyüyebilen tümör aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2014 Orijinal)

A) Menenjiyom
B) Oligodendrogliom
C) Astrositom
D) Ependimom
E) Schwannom

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki beyin tümörlerinden hangisi psammom cisimleri içerir?** (Nisan 2014 BENZERİ)
>
> A) Menenjiyom
> B) Santral nörisitom
> C) Disembriyoblastik nöroektodermal tümör
> D) Atipik teratoid/rabdoid tümör
> E) Medulloblastom
>
> ***Doğru cevap: A***

Kelime kelime bilmemiz gereken bir tümör de menenjiyomdur. Klinik özellikleri çok önemli.

Menenjiomlar

- Bu tümörler **araknoidde bulunan meningotelyal hücrelerden** kaynaklanırlar ve beyin parankimi dışında, **meninkslerde yerleşmişlerdir.**
- Sıklıkla **erişkinde** ve kraniyel ya da spinal kordda görülen **genellikle benign tümörlerdir.**
- **Kadınlarda sıktır** (özellikle spinal kord lezyonları).
- **Progesteron reseptörleri** taşıyan tümörlerdir. Gebelikte hızlı büyür.
- Dura mater'e tutunmuş, sert lobüler lezyonlardır. Sıklıkla komşu beyin ya da spinal korddan kolayca ayrılabilirler, kafatası kemikleri de menenjiyom üzerinde incelmiş ya da invaze olmuş olabilir.
- Mikroskopisinde özellikle de **Psammom cisimi** şeklinde kalsifikasyon saptanır.
- **Malignitenin en güvenilir bulgusu beyin parankim invazyonudur.**
- İntrakraniyal basınç artışı ve buna eşlik eden epilepsi ve fokal nörolojik defisit aptanır. Menenjiyomlu hastalarda prognozda, tümörün boyu ve lokalizasyonu, cerrahi çıkarılabilirlik ve histolojik grade anlamlıdır.
- Radyoterapi alanlarda risk artar (radyasyon sonrası gliom, menenjiyom ve sarkom riski artar).
- **Genellikle grade 1'dir.**
- **Hiperosteozis ve girdap patterni izlenir.**
- Atipik olanları grade 2, anaplastik olanları grade 3'tür.
- EMA/CEA (+)'tir.
- **En sık görülen kromozom anomalisi 22 q kaybıdır. NF-2'de risk artar.**
- **Tipleri:**
  - **Grade 1 (Menenjiyom):** Sinsityal (meningotelyal), fibroblastik, transitional, psammomatöz, sekretuvar, mikrokistik tipler
  - **Grade 2 (Atipik Menenjiyomlar):** 10'luk büyütmede 4 veya daha fazla mitoz/veya en az 3 atipi kriteri (artmış selülarite/yüksek nükleus-sitoplazma oranı/patternsiz büyüme/nekroz): Şeffaf hücreli ve kordoid tipler
  - **Grade 3 (Anaplastik–Malign Menenjiyom):** 10'luk büyütmede 20'den fazla mitoz: Papiller ve rabdoid tipler

Oligodendrogliom, kalsifikasyon gösteren, şeffaf halo'ya sahip hücreler ve satellitozis ile karakterize tümördür. 1 ve 19 kromozom delesyonu izlenir.

Astrositom, hem çocukta hemde erişkinde en sık görülen beyin tümörüdür. Pilositik astrositom çocukta serebelluma yerleşir ve Rosenthal fibrilleri ile karakterizedir. En iyi prognozlu beyin tümörüdür. Glioblastom ise erişkinde en sık görülen, nekroz ile karakterize, en kötü prognozlu beyin tümörüdür. NF-1'de nörofibromin proteini bozuktur ve pilositik astrositom gelişebilir.

Epandimom, erişkinde medullo spinalise, çocukta 4. Ventriküle yerleşen, rozet-pseudorozet ile karakterize tümördür. NF-2'de sadece medullospinalis'te görülürler. NF-1'de nörofibromin proteini bozuk iken NF-2'de merlin proteini bozuktur.

Schwannom, en sık görülen pontoserebellar köşe tümörüdür. Antoni alanları ve verrocay cisimleri ile karakterizedir. NF-2'de bilateral olmaları tipiktir. Malignleşmezler.

Santral Nörositom ve ekstravenrtiküler nörositom (Grade-1), ventriküle sistemin tümörüdür. Özellikle lateral-3. Ventrikülde görülür. Tümör hücreleri oligodendrogliomayı taklit eder

Disembriyoblastik nöroepitelyal tümör (DNET) (grade-1), çocuklarda görülür. Temporal lobun superfisial bölgesine yerleşir. Epilepsi sıktır.

Atipik teratoid/rabdoid tümör, çocukta serebelluma yerleşen yüksek grade bir tümördür. INI geni bozuktur. 22 kromozomda bozukluk saptanır.

Medulloblastom, çocukta serebelluma yerleşen PNET grubu yüksek grade tümördür. 17. kromozom delesyonu vardır. Radyoterapiye duyarlıdır.

30. Aşağıdaki santral sinir sistemi tümörlerinden hangisi daha sık görülür? (Eylül 2002)

A) Pineositom
B) Oligodendrogliom
C) Medülloblastom
D) Ependimom
E) Meninjiyom

Doğru cevap: E

Menenjiyom, en sık 2. primer beyin tümörü olduğu için mutlaka bilmemiz gerekir.

Şıklarda verilen tümörler içinde en sık görülen tümör **menenjiyomdur.**

Sinir Sistemi Hastalıkları ve Patolojisi

Pineal parankimal tümörler, pineositlerden köken alırlar. Tümörler iyi diferansiye lezyonlardan (pineositoma) yüksek-grade tümörlere (pineoblastom-RB mutasyonu) kadar değişebilir. Yüksek-grade pineal tümörler çocukları etkilerken, düşük-grade lezyonlar erişkinlerde bulunur.

Oligodendrogliom, erişkinlerde görülen, serebral hemisferlerde yerleşen bir tümördür.

Medulloblastom, çocuklarda, serebellum vermisinde yerleşen, kötü diferansiye bir tümördür.

Ependimom, çocuklarda 4. ventrikülde, erişkinlerde spinal kordda görülür.

29. sorunun açıklamasına bakınız.

31. Aşağıdaki tümörlerden hangisinin dura ve kemiğe metastaz riski yüksek, beyin parankim metastazı yapma riski en düşüktür? (Nisan 2008)

A) Meme kanseri
B) Prostat kanseri
C) Böbrek kanseri
D) Malign melanom
E) Koryokarsinom

Doğru cevap: B

Metastatik beyin tümörleri nadiren sorulur. Birkaç spot özelliğini bilsek yeter.

Beyne en sık metastaz **akciğer karsinomlarından**, meme ve deriden (malign melanom), böbrek, gastrointestinal traktusdan gelir. Metastatik tümör meninksler veya beyin parankimini tutabilir. Bazı nadir tümörler (koryokarsinom) beyne metastaz yaparken, daha sık olarak görülen bazı tümörler (prostat karsinomu) **komşu dura** ve **kemiğe metastaz** yaparken, **beyne metastaz yapmaz.**

Beyin, spinal kord ve intradural sinir köklerinde bulunabilen meningeal karsinomatozis, daha çok akciğer ve meme karsinomları ile ilişkilidir. Metastatik tümör ve beyin parankimi arasında sınır vardır. Melanom metastazında ise sınır yoktur.

- Nadir görülen koryokarsinom beyne yüksek oranda metastaz yapar.
- Akciğer adenokanseri gibi bazı tümörlerde beyin metastazı ilk bulgu olarak ortaya çıkabilir.
- Lösemi- Lenfomalar hariç tutulursa beyne en sık metastaz;
- Akciğer- Meme kanseri (hipofize en sık metastaz yapan tümördür)
- Malign Melanom
- Renal hücreli kanser yapar.

Santral Sinir Sistemi Tümörleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **BOS yoluyla metastaz yapabilen santral sinir sistemi tümörleri hangileridir...** Ependimom ve medulloblastom
2. **Pilositik astrositomda görülen genetik değişiklikler...** NF-1 (nörofibromin) ve BRAF
3. **Bifazik olan beyin yümörü...** Pilositik astrositom
4. **Vasküler endotelyal hücre proliferasyonunun görüldüğü astrositomlar...** pilositik astrositom ve glioblastom
5. **Pseudo-palisading paterni oluşturan astrositom...** Glioblastom
6. **Perinükleer halo ve satellitozis görülen beyin tümörü...** Oligodendrogliom
7. **Kalsifikasyon gösteren beyin tümörleri...** Oligodendrogliom, kraniofaringioma, menenjiom, arteriovenöz malformasyon
8. **Çocuklarda 4. ventrikül tabanına, erişkinde spinal korda yerleşen beyin tümörü...** Ependimom
9. **Rozet ve psödorozet görülen beyin tümörü...** Ependimom
10. **Santral sinir sisteminin en sık görülen nöronal tümörü...** Gangliogliom
11. **Yüzen nöronların görüldüğü beyin tümörü...** Disembriyoblastik nöroepitelyal tümör
12. **Ventriküllerden çıkan nöronal tümör...** Santral Nörositom
13. **Temporal lob yerleşimli olan ve genellikle epilepsi ile prezente olan beyin tümörleri...** Gangliogliom, pleomorfik ksantoastrositom ve DNET
14. **Çocuklarda serebelluma yerleşen, yüksek gradeli olan, EMA ve vimentin ile pozitif boyanan, ayrıca INI1 kaybı gözlenen tümör...** atipik rabdoid teratoid tümör
15. **Grade 1 beyin tümörleri...** Pilositik astrositom, gangliogliom, DNET, menenjiomlar (sinsityal, broblastik, transitional, psammomatöz, sekretuvar, mikrokistik)
16. **Grade 2 olan menenjiyomlar...** Atipik menenjiyomlar (sekratuvar ve kordoid tip)
17. **Grade 3 olan menenjiyomlar...** Anaplastik menenjiyomlar (papiller ve rabdoid tip)
18. **Grade4 beyin tümörleri...** Medulloblastom,glio blastom, atipik teratoid/rabdoid tümör

MİYELİN KAYBIYLA GİDEN HASTALIKLAR

1. Erişkin bir kadının otopsisinde, beyinde ventriküllerin çevresindeki beyaz cevherde, ortası demiyelinize, çevresinde perivasküler lenfosittik infiltrasyonlar bulunan çok sayıda alan saptanıyor. Hastanın genç yaştan beri devam eden ve ataklarla seyreden nörolojik semptomları ve görme bozukluğu olduğu öğreniliyor.

Bu hasta için en olası patolojik tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Alzheimer hastalığı
B) Multipl skleroz
C) Amyotrofik lateral skleroz
D) Frontotemporal lobar dejenerasyon
E) Huntington hastalığı

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. En sık demiyelinizan hastalıktır.
II. Aktif plakta lipidden zengin, PAS (+) debris içeren makrofajlar, lipid, lenfosit, monosit infiltrasyonu ve azalmış oligodendrositler bulunur.
III. Klinikte sıklıkla görme azalması saptanır.
IV. Gri cevher tutulur.

Multipl skleroz için yukarıdakilerden hangisi/hangileri doğrudur? (Ağustos 2017 BENZERİ)

A) I B) I,III C) I,III,IV D) I,II,III E) I,II,III,IV

Doğru cevap: D

Multipl skleroz en sık görülen demiyelinizan hastalık olduğu için tüm özelliklerini bilmemiz gerekir.

Multipl Skleroz

- **En sık demiyelinizan hastalıktır.**
- **Beyaz cevheri tutar.** 18-40 yaş arası kadınları tutar. Patogenezde miyelin antijenlerine karşı reaksiyon gösteren **Th1 ve Th17 hücreleri hastalığı başlatır ve sitokinler salgılar.**
- Demiyelinizan alanlar (özellikle medulla spinalis'te) **Shadow plakları olarak adlandırılır.**
- Miyelin yıkımı varsa **aktif plak**, yoksa **inaktif plak** adı verilir. Plakların en sık bulunduğu bölgeler **periventriküler beyaz madde**, optik sinirler ve spinal kordun beyaz maddesidir.
- Mikroskopide perivenöz ağırlıklı demiyelinizasyon ve perivasküler lenfosit infiltrasyonu izlenir.
- **Aktif plakta lipidden zengin, PAS (+) debris içeren makrofajlar, lipid, lenfosit, monosit infiltrasyonu ve azalmış oligodendrositler bulunur.**
- **MS'de periferik sinir sistemi tutulmaz.**
- **Klinik tablo** sinsidir. En sık görülen bulgular; **görme bozuklukları** (bulanık görme, diplopi, skotom) paresteziler bir veya daha fazla ekstremitde spastisite, konuşma bozukluğu ve yürüme anormallikleridir. Farklı psikolojik bozukluklar tabloya eşlik edebilir.
- **BOS'ta protein seviyesi hafifçe artmış ve lenfositler az sayıda izlenir. Gammaglobülin oranı artar** ve BOS elektroforezinde **oligoklonal band IgG** (self-reaktif, aktive B hücreleri için göstergedir) pek çok hastada saptanır. Aktif demiyelinizasyon süresince SSS'de miyelin basic protein bulunabilir.

Alzheimer Hastalığı

- İleri yaşta en sık demans nedenidir
- Kortekste atrofi, ventriküllerde dilatasyon görülür
- Patolojide **senil plaklar, nörofibriler yumaklar, hirano cisimleri ve granülovakuoler değişiklikler** saptanır.

Amyotrofik Lateral Skleroz

- En sık görülen motor nöron hastalığıdır.
- **Üst ve alt motor nöronlar tutulur.**
- Genellikle sporadiktir.

Frontotemporal Lober Dejenerasyon

- Frontotemporal lobar dejenerasyonlar **frontal ve/ veya temporal lobların fokal dejenerasyonu** ile ilişkili heterojen hastalıklar grubudur.
- **Hafıza kaybından önce kişilik, davranış ve konuşma değişikliklerinin olması ile Alzheimer hastalığından ayrılırlar.**
- Erken başlangıçlı demansın sık sebeplerinden biridir ve 65 yaş altında oluşur.
- En sık 2 hastalık paterni; **FTLD-tau (tau içeren inklüzyonlar vardır) ve FTLD-TDP'dir (TDP43 içeren inklüzyonlar vardır).**

Huntington Hastalığı

- **Striatal nöronların dejenerasyonu** sonucu oluşan, OD geçişli bir hastalıktır.
- Poliglutamin trinükleotit tekrarı hastalıklarının prototipidir **(CAG tekrarı). Huntingtin proteini** birikir.
- Huntington hastalığının sporadik formu yoktur.
- Klinikte **kore** ve **demans** vardır.
- Beyin sıklıkla küçülmüştür.
- En tipik özellikleri **kaudat nükleus,** putamen ve globus pallidus'ta atrofidir. **Ventriküller simetrik olarak dilatedir** ve lateral duvarda konkav görünüm, kaudat nükleus atrofisini düşündürür.
- Klinikte 4-5.dekadda bulgular başlar.
- **İlk bulguları koreiform hareketleridir.** Sonrasında epilepsi ve rijidite gelişir. Nöropsikiyatrik bozukluklar (depresyon, kognitif bozukluklar) tipik olarak bu motor anormalliklerden sonra başlar.

2. **Aşağıdaki hastalıkların hangisinde lezyon miyelin kılıfındadır?** (Nisan 98)

A) Multiple skleroz **B)** Niemann Pick hastalığı
C) Tay Sachs hastalığı **D)** Gaucher hastalığı
E) Fenilketonüri

Doğru cevap: A

Sinir Sistemi Hastalıkları ve Patolojisi

Şıklara bakıldığında zor bir soru gibi görünse de multiple sklerozun en sık görülen demiyelinizan hastalık olduğunu hatırlamanız soruyu yaptıracaktır.

Miyelin kılıfında lezyon, demiyelinizan hastalıklarda görülür. Şıklarda sadece multipl skleroz demiyelinizandır.

Niemann-Pick hastalığı, sfingomiyelinazın genetik defekti sonucu sfingomiyelinin lizozomlarda birikimi ile karakterize bir lizozomal depo hastalığıdır.

Tay-Sachs hastalığı, heksozaminidaz A enzim eksikliği ile karakterize gangliosidozdur.

Gaucher hastalığı, en sık izlenen lizozomal depo hastalığıdır. (β-) Glukoserebrosidaz eksikliği vardır. Vücuttaki fagositik hücrelerde glukoserebrosid birikir.

Fenilkotonüri, fenilalanin hidroksilaz geninde mutasyon ve sonucunda fenilalanin hidroksilaz enziminde defekt, hiperfenilaleninemi yani kanda fenilalenin düzeyinin artışı ile karakterizedir.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

3. **Viral immünizasyonu takiben gelişebilen demiyelinizan hastalık aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2010)

A) Akut dissemine ensefalomiyelit
B) Progresif multifokal lökodistrofi
C) Santral pontin miyelinolizis
D) Marchiafava-Bignami hastalığı
E) Adrenolökodistrofi

Doğru cevap: A

Hep multipl sklerozu görmeye alıştığımız demiyelinizan hastalıklar başlığından kontra bir soru.

Akut disemine ensefalomiyelit, belirli enfeksiyonlar **(kızamık, su çiçeği, kızamıkçık** vs.) ve aşıları takiben gelişen immün mekanizma temelli bir demiyelinizan hastalıktır. MS'ten farklı olarak tüm lezyonlar benzerdir.

Progresif multifokal lökodistrofi; papovavirüs grubundan **JC** virüsün neden olduğu, yavaş gelişen bir ensefalopati tablosudur. Virüs **oligodenroglialarıı** enfekte eder, sonuçta demiyelinizasyon gelişir. JC virus enfeksiyonunda oligodendrositleri tutan bir hastalıktır.

Santral pontin miyelinozis, hiponatremisi hızla düzeltilen kişilerde ve alkoliklerde daha sık görülen bir hastalıktır. **Osmotik demiyelinizasyon hastalığı** olarak da bilinir. İnflamasyon yoktur, nöron ve aksonlar korunmuştur.

Marchiafava-Bignami hastalığı alkoliklerde, malnutrisyonlu kişilerde görülebilmektedir. **Korpus callosumda demiyelinizasyon ve nekroz** görülür. Jinekolojik malignitelere eşlik eden bir paraneoplastik sendrom olarak da gelişebildiği düşünülmektedir.

Adrenolökodistrofi doğumsaldır ve "**Açil koenzim Aligaz**" enzim aktivitesinde bozuklukla karakterizedir

Miyelin Kaybıyla Giden Hastalıklar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Multiple sklerozun örnek olduğu hipersensitivite tipi...** Tip 4
2. **Multiple sklerozda aktif demiyelinizan plaklardaki histopatoloji...** lipidden zengin, PAS (+) debris içeren makrofajlar, lipid, lenfosit, monosit infiltrasyonu ve azalmış oligodendrositler
3. **Hiponatreminin hızlı düzeltilmesiyle oluşan demiyelinizan hastalık...** Santral pontin miyelinozis
4. **Bilateral optik nörit ve transvers miyelitin görüldüğü demiyelinizan hastalık...** nöromiyelitis optika
5. **Aquaporinlere karşı antikorların saptandığı demiyelinizan hastalık...** nöromiyelitis optika
6. **Korpus kallosumda demiyelinizasyonla karakterize hastalık...** Marciafava-Bignami hastalığı

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR

1. Yetmişbeş yaşında ölen demanslı bir kişinin beyin otopsisinde bilateral simetrik kortikal atrofi saptanmıştır.

Bu bulgunun <u>en olası</u> nedeni aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2006)

A) Pick hastalığı **B)** Alzheimer hastalığı
C) Multiinfarkt demans **D)** Diffüz Lewy cisim hastalığı
E) Creutzfeld - Jakob hastalığı

Doğru cevap: B

Nörodejeneratif hastalıklar içinde, en iyi bilinen Alzheimer hastalığının tüm özelliklerini bilmemiz gerekir.

Alzheimer Hastalığı:

- **Yaşlılarda görülen en sık demans nedenidir** (%80). 50 yaş üstünde görülür. Down sendromunda 40 yaş altında bu hastalık tablosu izlenebilir.
- Apolipoprotein E (özellikle ε4 alleli) hastalık gelişimi riskinde güçlü etkiye sahiptir.
- **Beyin sıklıkla atrofiktir ve bu atrofi genellikle aynı derecede tüm kortikal alanı etkiler.**
- Serebral ventriküller simetrik olarak dilatedir, bu temelde parankim kaybı nedeniyledir **(hidrosefali ex vacuo).**
- **Mikroskobik değişiklikler:**
  - Alzheimer hastalığının major mikroskobik anormallikleri **nöritik (senil) plaklar ve nörofibriler tangle'lardır.**

- Nörofibriler tangle'lar en sık **tau proteini içerir.** Sonra **MAP 2 proteini** (mikrotübül assosiated protein) ve **ubikuitin içerir.**
- Nörofibriler tangle sayısı ile demansın derecesi, nöritik plak sayısından daha iyi koreledir.
- BOS'ta fosforile tau artışı ve Aß azalması görülür.
- Nörofibriler tangle'lar vücutta çözünemedikleri için nöron ölümünden sonra doku kesitlerinde 'hayalet' veya 'mezar taşı' tangle'lar olarak görünür.
- Tangle'lar Alzheimer hastalığı için spesifik değildir, diğer hastalıklarda da bulunabilir.
- **Senil plaklar amiloidden oluşur (amiloid beta protein-Özellikle Abeta 40 ve Abeta 42).**
- **Serebral amiloid anjiyopati** Alzheimer hastalığının genellikle değişmez bulgusudur bununla beraber Alzheimer hastalığı haricinde de bulunabilir.
- Ayrıca **Hirano cisimleri (en sık hipokampal pirimidal hücrelerde izlenir)** ve **granülovaküoler dejenerasyon** (en sık hipokampus ve olfaktör bulbus'da izlenir) görülebilir.

• **Klinik:**
  - **Progressif yakın hafıza ve kognitif fonksiyon kaybı** ile karakterizedir. Hipokampüste hafıza olduğu için bu hastalıkta ilk hafıza kaybı olur.
  - Kognitif bozukluklar 5-15 yıl içinde sürekli artar, sonuçta tam bir dezoryantasyon ve konuşma ve diğer yüksek kortikal yeteneklerde kayıp izlenir.
  - Ölüm sıklıkla bronkopnömoni ya da diğer enfeksiyonlar nedeniyledir.

Pick hastalığı, frontal ve temporal lobu etkileyip **pick cisimcikleri** ile karakterizedir, **demans** görülür.

Multienfarkt demans, hipertansiyonda beyaz cevherde görülür.

Lewy cisimcikleri, ise Parkinson sendromunda görülür.

Creutzfeld - Jakob hastalığında, beyin atrofisi görülme oranı surveyin kısa olması nedeniyle düşüktür, ayrıca spongioform ensefalopatilerdendir.

2. Aşağıdakilerden hangisi Alzheimer hastalığının majör histopatolojik bulgularından biri <u>değildir</u>? (Nisan 96)

A) Nörofibriler yumak
B) Senil plak
C) Granülovakuoler dejenerasyon
D) Hirano cisimcikleri
E) Polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu

Doğru cevap: E

Alzheimer'ın en çok sorulan TUS özelliği mikroskobik bulgularıdır.

Polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu, Alzheimer hastalığında görülmez.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

3. Demans, histolojik incelemede senil amiloid plaklar, nörofibriler yumaklar, kortekste dejeneratif değişikliklerle karekterli hastalık aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2004)

A) Lewy cisimciği hastalığı
B) Alzheimer hastalığı
C) Huntington hastalığı
D) Santral pontin miyelinolizis
E) Amyotrofik lateral skleroz

Doğru cevap: B

Alzheimer'ın en çok sorulan TUS özelliği mikroskobik bulgularıdır.

Alzheimer hastalığında, senil plaklar, nörofibriler yumaklar, hirano cisimleri ve granülovakuoler değişiklikler saptanır.

Lewy cisimcikleri, ise Parkinson sendromunda görülür.

Huntington Hastalığı, striatal nöronların dejenerasyonu sonucu oluşan, OD geçişli bir hastalıktır. Poliglutamin trinükleotit tekrarı hastalıklarının prototipidir **(CAG tekrarı). Huntingtin proteini** birikir. Klinikte **kore** ve **demans** vardır.

Santral pontin miyelinozis, hiponatremisi hızla düzeltilen kişilerde ve alkoliklerde daha sık görülen bir hastalıktır. Osmotik demiyelinizasyon hastalığı olarak da bilinir. İnflamasyon yoktur, nöron ve aksonlar korunmuştur.

Amyotrofik Lateral Skleroz, en sık görülen motor nöron hastalığıdır. **Üst ve alt motor nöronlar tutulur.** Genellikle sporadiktir.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Demansla karakterize major hastalıklar:

- Alzheimer
- Multienfarkt demans
- Creutzfelt Jacob hastalığı
- Pick hastalığı

4. Alzheimer hastalığında aşağıdaki mikroskopik değişikliklerden hangisi <u>bulunmaz</u>? (Eylül 2009)

A) Nörofibriller yumaklar **B)** Hirano cisimcikleri
C) Senil plaklar **D)** Demiyelinize plaklar
E) Amiloid anjiyopati

Doğru cevap: D

Alzheimer'ın en çok sorulan TUS özelliği mikroskobik bulgularıdır.

Demiyelinize plaklar, Alzheimer'de değil, multipl sklerozda görülür.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

5. **Aşağıdakilerden hangisi Alzheimer hastalığının patolojik bulgularından biri değildir?** (Eylül 2012)

A) Nörofibriler yumaklar B) Nöritik plak
C) Lafora cisimcikleri D) Amiloid anjiyopati
E) Granülovakuoler dejenerasyon

Doğru cevap: C

Alzheimer'ın en çok sorulan TUS özelliği mikroskobik bulgularıdır.

Lafora cisimciği, progresif miyoklonik epilepside görülür.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

6. **Aşağıdaki dejeneratif hastalıklarından hangisi başlıca beyin korteksini tutar?** (Nisan 97)

A) Huntington hastalığı B) Friederich ataksisi
C) Alzheimer hastalığı D) Parkinson hastalığı
E) Oligopontoserebellar atrofi

Doğru cevap: C

Beyin korteksini tutmak Alzheimer ve Pick demektir.

Beyin korteksini tutan hastalıklar: **Alzheimer hastalığı ve Pick hastalığıdır.**

Parkinson hastalığı ve Huntington hastalığı ise bazal ganglion ve beyin sapını tutar. **Freidreich hastalığı:** Spinoserebellar dejenerasyon yapar.

Oligopontoserebellar atrofi, özellikle **beyin sapı ve serebellumun** tutulumu ile karakterize, kalıtımsal geçis gösteren dejeneratif bir hastalıktır. Pontin, oliver ve arkuat nükleuslarda dejenerasyon, myelin dejenerasyonu, hücrelerde atrofi, Pürkinje hücrelerinde kayıp.

Alzheimer hastalığı = Bilateral simetrik kortikal atrofi

7. **Aşağıdaki hastalıklardan hangisi korteksi tutan dejeneratif bir hastalıktır?** (Eylül 98)

A) Tay-Sachs B) Gaucher hastalığı
C) Alzheimer D) Parkinson
E) Poliomiyelit

Doğru cevap: C

Beyin korteksini tutmak Alzheimer ve Pick demektir.

Korteksi tutan dejeneratif hastalık **Alzheimer, Pick hastalığıdır.**

Tay-Sachs, Gaucher hastalıkları, lizozomal depo hastalıklarıdır.

Parkinson, bazal ganglion seviyesinde tutulum yapar.

Poliomiyelit, spinal kordun anterior boynuzunu tutar.

8. **Temel patolojisi selektif ve progresif nöron kaybı olan hastalık aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2013)

A) Devic hastalığı B) Parkinson hastalığı
C) Krabbe hastalığı D) Multipl skleroz
E) Binswanger hastalığı

Doğru cevap: B

Hangi hastalık demiyelinizan, hangi hastalık dismiyelinizan, hangi hastalık nöronları etkiler!!!!

Parkinson özellikle beyinde bazal gangliyonlardaki motor nöronları etkileyen bir hastalıktır. Parkinson'da temel bozukluk **substantia nigrada, dopamin sekrete eden nöronların dejeneratif hasarı olmasıdır. Lewy cisimleri** izlenir.

Devic hastalığı bilateral optik nörit+ akut transvers miyelit birlikteliğidir.

Krabbe hastalığı: Dismiyelinizan bir hastalıktır.

Multiple skleroz: En sık görülen demiyelinizan hastalıktır.

Biswanger hastalığı: Hipertansif ensefalopatiye sekonder meydana gelen bir demiyelinizan hastalıktır.

Nörodejeneratif hastalıkların klasifikasyonu (Nöronları etkileyen hastalıklar):

- **Serebral korteksi etkileyen:**
  - Alzheimer hastalığı
  - Pick hastalığı
- **Bazal ganglion ve beyin sapını etkileyen**
  - Parkinsonizm
  - Huntington hastalığı
- **Spinoserebellar dejenerasyonlar**
  - Spinoserebellar ataksiler
- **Motor nöronları etkileyen**
  - Amyotrofik lateral skleroz
  - Spinal musküler atrofi

Subkortikal demans nedeni... Huntington kore, Parkinson hastalığı, Wilson hastalığı, Spinoserebellar dejenerasyon

ÖNEMLİ NOT:

Frontotemporal Lober Dejenerasyon

- Frontotemporal lobar dejenerasyonlar **frontal ve/veya temporal lobların fokal dejenerasyonu** ile ilişkili heterojen hastalıklar grubudur.
- **Hafıza kaybından önce kişilik, davranış ve konuşma değişikliklerinin olması ile Alzheimer hastalığından ayrılırlar.**
- Erken başlangıçlı demansın sık sebeplerinden biridir ve 65 yaş altında oluşur.
- En sık 2 hastalık paterni: **FTLD-tau (tau içeren inklüzyonlar vardır) ve FTLD-TDP'dir (TDP43 içeren inklüzyonlar vardır).**

Huntington Hastalığı

- **Striatal nöronların dejenerasyonu** sonucu oluşan, OD geçişli bir hastalıktır.
- Poliglutamin trinükleotit tekrarı hastalıklarının prototipidir **(CAG tekrarı)**. **Huntingtin proteini** birikir.
- Huntington hastalığının sporadik formu yoktur.
- Klinikte **kore** ve **demans** vardır.
- Beyin sıklıkla küçülmüştür.
- En tipik özellikleri **kaudat nükleus**, putamen ve globus pallidus'ta atrofidir. **Ventriküller simetrik olarak dilatedir** ve lateral duvarda konkav görünüm, kaudat nükleus atrofisini düşündürür.
- Klinikte 4-5.dekadda bulgular başlar.
- **İlk bulguları koreiform hareketleridir.** Sonrasında epilepsi ve rijidite gelişir. Nöropsikiyatrik bozukluklar (depresyon, kognitif bozukluklar) tipik olarak bu motor anormalliklerden sonra başlar.

Nörodejeneratif Hastalıklar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Alzheimer hastalığında hangi histopatolojik bulgu demans derecesi ile koreledir**... Nörofibriler yumak
2. **Alzheimer hastalığında görülen nörofibriler yumağın en sık komponenti**...Tau proteini
3. **Alzheimer hastalığında görülen senil plakların komponenti**.... Amiloid beta protein
4. **Parkinson hastalığında görülen Lewy cisimlerinin en sık komponenti**...Alfa-synuclein
5. **Amyotrofik lateral sklerozda ön boynuz hücrelerinde saptanan cisimlere verilen isim**... Bunina cisimleri

PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ

1. **Aşağıdaki tümörlerin hangisinde Antoni A ve B alanları ve palizat dizilim gösteren nükleuslar görülür?** (Eylül 92)

A) Fibroma
B) Nörofibrom
C) Gangliositom
D) Astrositom
E) Schwannom

Doğru cevap: E

Periferik sinir sistemi tümörlerinden en sık sorulan tümör Schwannom'dur.

Schwannomlar

- Periferik sinirleri, kraniyel sinirleri ve spinal sinir köklerini tutabilir.
- Schwannomların **8. kafa çiftini tutmaları özellikle sıktır**, akustik nörinom adını alırlar.
- **En sık serebellopontin köşe tümörüdür.**
- Mikroskobik olarak **hücreden zengin Antoni A ve miksoid hücreden fakir Antoni B** alanları içerirler.
- **Verocay bodyler** görülebilir.
- Malignleşmezler.
- NF-2'de sıklıkları artar.
- Schwann hücreleri **S-100 (+)'tir.**

Fibroma, **bağ dokusundan kaynaklanan benign bir tümördür.**

Nörofibromlar, NF Tip-1'de sıklığı artan, neoplastik Schwann hücreleri, perinörial benzeri hücreler, fibroblastlar, mast hücreleri ve CD34 (+) iğsi hücrelerden oluşan tümörlerdir.

Gangliositomlar, non-neoplastik glial hücrelerden oluşan bir stroma içerisindeki büyük neoplastik nöral hücreler ile karakterizedir. Gangliositomaların daima WHO derece I olarak kabul edilir. Gangliositomanın malign transformasyonu bildirilmemiştir.

Astrositom, beynin en sık görülen primer tümörüdür. Özellikle pilositik tipte tanısal Rosenthal fibrilleri görülür.

- **Nörofibromlar** siniri infiltre ederler, çıkarılmaları zordur.

2. **Aşağıdaki tümörlerin hangisinde Antoni A ve B alanları görülür?** (Eylül 96)

A) Menenjiyom
B) Oligodendrogliom
C) Schwannom
D) Retinoblastom
E) Medulloblastom

Doğru cevap: C

Periferik sinir sistemi tümörlerinden en sık sorulan tümör Schwannom'dur.

Antoni A ve B alanları, Schwannomda görülür.

Menenjiyomda, **Whorl yapıları (girdap)** ve **psammom bodyler** görülür. **Oligodendrogliomda** yüksek oranda **kalsifikasyon** vardır.

Retinoblastom'da Flexner-Wintersteiner rozetleri görülür.

Medulloblastomda, Homer-Wright rozetleri görülür.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

3. **Schwannomanın <u>en sık</u> yerleşim yeri aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 94)

A) N. trigeminus
B) N. vagus
C) N. facialis
D) N. glossofaringeus
E) N. vestibülocochlear

Doğru cevap: E

Sinir Sistemi Hastalıkları ve Patolojisi

Schwannomun en sık yerleşim yeri çok sevilir.

Schwannomlar, solid, sınırları belirgin ve kapsüllü lezyonlardır. Proksimal sinirlerde ve spinal sinir köklerinde yerleşir. **Antoni A** ve **B alanları** ile palizadik dizilimli nükleuslar vardır. **S-100 proteini** ile pozitif boyanır.

En sık **serebellopontin köşe**ye yerleşir ve **8.kranial siniri** etkiler.

4. En sık görülen pontoserebellar köşe tümörü aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 98)

A) Glioblastom
B) Menenjiyom
C) Nörofibrom
D) Astrositom
E) Schwannoma

Doğru cevap: E

Schwannomun en sık yerleşim yeri çok sevilir.

Schwannom, (nörilemmoma) periferik sinir kılıfındaki **Schwann hücrelerinden** kaynaklanan tümörlerdir. En sık **serebellopontin köşeye** yerleşir.

Glioblastom, astrositom beyin parankimine yerleşir.

Menenjiyom, meningoepitelyal hücrelerden gelişir.

Nörofibrom, sinir kılıflarından gelişir.

Periferik Sinir Sistemi Tümörleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Periferik sinir tümörleri...** Schwannom, nörofibrom, malign periferik sinir kılıfı tümörü
2. **Premalign olan periferik sinir sistemi tümörü...** pleksiform nörofibrom
3. **Triton tümörü tanımı...** Malign periferik sinir kılıfı tümörü içinde glandüler, kartilaginöz, osseöz ve rabdomiyoblastik alanların bulunması

Hidrosefali ve Herniasyon İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Transtentorial herniasyonda basıya uğrayan anatomik yapılar...** 3. kraniyal sinir, Posterior serebral arter
2. **Subfalksiyan herniasyonda basıya uğrayan anatomik yapı hangisidir...**Anterior serebral arter
3. **Respiratuvar merkezde basıya neden olan herniasyon tipi hangisidir...**Tonsiller Herniasyon
4. **Prognozun kötü olduğunu gösteren duret kanamalarının en fazla görüldüğü herniasyon...** Transtentorial herniasyon
5. **BOS (Beyin omurilik sıvısı) un akışında sorun olmaksızın sentez artışı veya rezorpsiyonunda azalma sonucu oluşan hidrosefali...**Kominikan hidrosefali
6. **BOS akışını bozan bir durum varlığında görülen hidrosefali...** Non-kominikan hidrosefali
7. **Beyin parankiminde kayba sekonder olarak ventrikül dilatasyonu nedeniyle BOS volümünün kompansatuar olarak artışına verilen isim...** Hidrosefali ex vacuo
8. **Alzheimer hastalığında görülen hidrosefali... Hidrosefali ex vacuo**
9. **Diğer tümörlerin aksine kominikan hidrosefali yapabilen tümör...** koroid pleksus papillomu



ENDOKRİN SİSTEM HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

HİPOFİZ HASTALIKLARI

1. **Rathke kesesinden orijin alan suprasellar yerleşimli tümör aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 99)

A) Ependimom B) Glioblastom
C) Kraniyofarenjiyom D) Menengiom
E) Medullablostom

Doğru cevap: C

Kraniyofarenjiyom ile ilgili çok kolay bir tanımlama sorusu.

Kraniofarenjiyom:

- 5-15 yaş ve 65 yaş civarında pik yapar. **Rathke kesesinden kaynaklanır. Suprasellar yerleşimlidir** (hipotalamusun tümörüdür).
- Histolojik olarak **benign** tümörlerdir.
- Vakaların %75'inde, radyolojik olarak da tesbit edilebilen **orta hat kalsifikasyonu** mevcuttur.
- Klinikte görsel defektler, endokrin disfonksiyon (kitle etkisine bağlı) ve hidrosefaliye yol açarak intrakraniyal basınç artışı bulgularıyla karşımıza çıkabilir.
- Baş ağrısı, görme alanı defektleri, GH azalması ile gelirler. WNT/B-catenin mutasyonu vardır.
  - **Adamantinomatöz tip:** Kalsifikasyon, ıslak keratin ve kist içerir. Çocukta daha sıktır.
  - **Papiller tip:** Kalsifikasyon, ıslak keratin ve kist içermez. İleri yaşta daha sıktır. İkiside skuamöz epitel içerir.
  - Radyasyon alanlarda skuamöz hücreli kansere dönüşüm olabilir.

Ependimom, çocuklarda en sık 4. ventrikül, erişkinlerde medulla spinalise yerleşen benign bir tümördür.

Glioblastom, nekroz alanları içeren grade 4 beyin tümörüdür.

Menengiom, erişkinlerin 2. en sık görülen primer beyin tümörüdür, sıklıkla benigndir.

Medulloblastom, çocukluk çağında, posterior fossada görülen, kötü diferansiye beyin tümörüdür.

2. **Kraniyofarenjiyom santral sinir sisteminde <u>en sık</u> aşağıdakilerin hangisinde yerleşir?** (Nisan 2008)

A) Paryetal korteks
B) Talamus ve bazal ganglionar
C) Serebellopontin köşe
D) Spinal epidural bölge
E) Suprasellar bölge

Doğru cevap: E

Kraniyofarenjiyom ile ilgili çok kolay bir spot soru.

Kraniyofarenjiyom, en sık suprasellar bölgeye yerleşir.

En çok **pontoserebellar köşe** tümörü **schwannoma'** dır.

Hipopituitarizm nedenleri:
- **Hipofiz adenomu**
- Sessiz adenom
- Kraniyofarenjiyom
- Rathke yarık kisti
- Sheehan sendromu
- Pituiter apopleksi
- Boş sella
- Diğer nedenler:
  - Kafa tabanı kırıkları,sella kistleri
  - Radyasyon
  - Otoimmün hastalık
  - İnflamasyon
  - İnfiltrasyon

3. **Kadınlarda amenore ve galaktoreye, erkeklerde impotans ve infertiliteye yol açan hipofiz adenomu aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2004)

A) Prolaktinoma
B) Kortikotrop adenom
C) Tirotrop adenom
D) Fonksiyonel olmayan adenom
E) Somatotrop adenom

Doğru cevap: A

Prolaktinomanın en önemli klinik özelliği verilerek kurgulanmış bir soru.

Prolaktin Üreten Adenomlar (Prolaktinoma):

- **En sık** görülen hipofiz adenomudur.
- En sık **genç kadınlarda** olur.
- Tüm hipofiz adenomları içinde stromasında en fazla **amiloid birikimi** görülen tümördür.
- **Psammoma cisimleri** içerir (distrofik kalsifikasyon)
- **Erkeklerde impotans ve libido azlığı; kadınlarda galaktore, amenore, infertilite ve libido azlığına yol açar.**
- Adenom dışında gebelikte, laktatrof hiperplazi denilen ve dopamin inhibisyonuna neden olan durumlarda (ilaç, kafa travmaları) ve hipotalamusa bası yapan kitlelerde de hiperprolaktinemi görülebilir.

Prolaktineminin Klinik Etkileri: Erkeklerde impotans ve **libido azlığı; kadınlarda galaktore, amenore, infertilite** ve **libido azlığıdır**. Kadınlarda amenore tablolarının % 25' inden bu tümör sorumludur. Menstrüal siklusla olan sıkı etkileşim nedeniyle kadınlarda daha kolay farkedilebilir. Erkekler ve postmenopozal kadınlarda tanı koymakta gecikilebilmektedir.

Kortikotrop adenom ACTH, **tirotrop adenom** TSH, **somatotrop adenom** GH salgılar. **Fonksiyonel olmayan adenom** genellikle bası ile bezin fonksiyonlarını azaltır.

Prolaktin fazlalığı FSH ve LH'yı inhibe eder.

Pitüiter adenomlar

Tip	Sıklık (%)
Prolaktin hücreli adenom	20 - 30
Growth hormon hücreli adenom	5
Karışık GH - prolaktin adenomları	5
ACTH hücreli adenomlar	0 - 15
Gonadotrop hücreli adenomlar	0 - 15
Null hücreli adenomlar	20
TSH hücreli adenomlar	1
Diğer birden fazla hormon yapan adenomlar	15

Modified from Burger PC, et al: Pituitary neoplasia. In Burger, PC (ed): Surgical Pathology of the Nervous System and its Coverings, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1991.

- Prolaktinomlar hipofiz adenomların en sık görülenidir (% 20 -30). İkinci sıklıkta nonsekretuar (Null cell) adenomlar gelir (% 20).
- TSH hücreli adenom en az görülen hipofiz adenomdur (% 1).
- Hipopitüitarizmin en sık nedeni sekresyon yapmayan adenomlardır (Null cell). % 90'dan fazla vakayı bunlar oluşturur. İkinci sıklıktaki neden ise Sheean sendromudur.
- GH salgılayan (somatotrof) adenomlar özellikle erişkin yaşta geç farkedilirler. Dikkat çektikleri aşamada oldukça büyük boyutlara ulaşırlar. Görme bozuklukları ile kliniğe başvurabilirler. Prepubertel jigantizme, epifizler kapandıktan sonra ise akromegaliye yol açarlar.

4. Aşağıdaki fonksiyonel hipofiz adenomlarından hangisi, klinik belirti verdiğinde en büyük boyuta ulaşır? (Nisan 97)

A) Prolaktin salgılayan adenom
B) Kortikotropin salgılayan adenom
C) Tirotropin salgılayan adenom
D) Büyüme hormonu salgılayan adenom
E) FSH salan adenom

Doğru cevap: D

Hipofiz adenomları ile ilgili önemli bir başka spot bilgiyi sorgulayan bir soru.

Somatotrop adenomlar, (genelde makroadenom (>1 cm çapı)), **geç farkedildikleri** için klinik bulgu verdiklerinde **en büyük boyuta ulaşan hipofiz adenomlarıdır.**

Somatotrop adenomlarda **(GH hormon salgılar)** klinik bulguların ortaya çıkması uzun yıllar alır.

Epifiz kapanmadıysa **gigantizme**, kapandıysa **akromegaliye** yol açar. GH etkilerini IGF (insülin-like growth faktörler; diğer adıyla somatomedinler) aracılığı ile yapar

Kadınlarda sık görülen **prolaktinomalar** ise semptomlar çok erken farkedildiği için genellikle çok küçük mikroadenomlardır.

Diğer adenomlar daha erken klinik bulgu verirler.

Hipofiz Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **İlk iki dekatta gözlenen, CTNNB1 yolağında mutasyona bağlı WNT/B-Cateninin atrmış aktivasyonu gözlenen histolojisinde ıslak keratin, kalsifikasyonlar ve kollsterol kleftlerinin izlendiği, Beta katenin ile nükleer ve sitokeratin ile sitoplazmik boyanmanın gözlendiği beyin orta hat tümörü...** Adamantinomatöz kranofarangioma
2. **İleri yaşlarda gözlenen , skuamöz epitelden oluşan keratin içermeyen papiller yapılar ve BRAF V600 mutasyonu içeren kraniyofarangioma alt tipi...** Papiller kraniofaringioma
3. **Sellar bölge yerleşimli sitoplazmasında yüksek lizozom içeren tümör...** Granüler hücreli tümör
4. **En sık ve 2. sık gözlenen fonksiyonel hipofiz adenomu sırasıyla...** Prolaktin üreten adenom ve Somatotrop adenom(GH salgılayan)
5. **Sporadik hipofiz adenomlarında en sık gözlenen mutasyon...** GSP mutasyonu
6. **Normal hipofiz-neoplazi ayrımı...** Monomorfizm
7. **Akromegalide mortalitenin en önemli nedeni...** Kardiyovasküler sistem tutulumu
8. **Kortikotrop adenomlarda tümör komşuluğunda neoplastik olmayan kortikotrop hücrelerin sitoplazmasında biriken sitokeratin pozitif intermediate filaman birikimi...** Crooke'un hyalen dejenerasyonu
9. **Eksojen ve endojen steroidler nedeni ile hipofizde hücrelerde keratin birikimi...** Crooke'un hyalen dejenerasyonu
10. **Uygunsuz ADH sendromunun en sık nedeni...** Ektopik üretim (Küçük hücreli akciğer kanseri)

ADRENAL KORTEKS HASTALIKLARI

1. **Adrenal korteks hücrelerine benzeyen hücrelerden oluşmuş 4 cm çapındaki bir adrenal kitlesinde, malignite yönünden en güvenilir özellik aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2006)

A) İnvazyon
B) Hücresel atipi
C) Kitlenin büyüklüğü
D) Nekroz
E) Mitoz sayısı

Doğru cevap: A

Çoğu endokrin tümörde (folliküler tiroid karsinomu, adrenal korteks tümörleri, feokromasitoma, paratiroid ve hipofiz tümörleri) malignite kriteri lokal invazyon ve/veya metastazdır.

Primer Adrenal Neoplazmlar: Adenom (benign) ya da karsinom (malign) olabilir. Adenomlar yuvarlak, iyi sınırlı lezyonlardır. Ortalama 5 cm. çapındadır, sarı renklidir. Bazen lipofuksin birikimi ile siyah olabilir.

Mikroskopik incelemede şeffaf ve kompakt hücrelerin karışımından oluştuğu görülür. Sağlam korteks baskıya uğrar ve atrofiye gidebilir. Zona glomerüloza katmanı atrofiye gitmez. Hipofizde ACTH üreten hücrelerde **Crooke's hiyalin dejenerasyonu** olur.

Karsinomlar fonksiyonel ya da nonfonksiyonel olabilir. Fonksiyonel olanlarda supresyon nedenli sağlam kortekste ve karşı adrenalde atrofi olur. **İnvazyon yaptıkları için kolaylıkla tanınırlar.**

Karsinomlar büyüktürler. 1 kg'ı bulabilir. Fokal nekroz ve hemoraji alanları içerir. Mikroskopide normale göre daha az lipid içerirler. Malignite kolay tanınamayabilir. Çoğu hasta 3 yıl içinde ölürler. Akciğer ve karaciğere yayılım olabilir. **Li - Fraumeni** ve **Beckwith - Wiedemann sendromlarında** artar.

2. **Aşağıdakilerden hangisi Addison hastalığını tanımlar?** (Eylül 2014 Orijinal)

A) Primer akut adrenokortikal yetmezlik
B) Primer kronik adrenokortikal yetmezlik
C) Adenomatöz kortikal hiperplazi
D) Hiperkortizolizm
E) Primer hiperaldosteronizm

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> Zayıflık, yorgunluk, karın ağrısı ve diyare şikayetleri ile hastaneye başvuran bir hastanın yapılan laboratuvar incelemelerinde plazma sodyumu düşük, potasyumu yüksek ve kortizol seviyesi düşük bulunuyor.
>
> **Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2014 BENZERİ)
>
> A) Büyüme hormonu sentezleyen bir hipofiz adenomu
> B) Primer kronik adrenokortikal yetmezlik
> C) Aldosteron sentezleyen bir adrenal korteks adenomu
> D) ACTH sentezleyen bir hipofiz adenomu
> E) Kortizol sentezleyen bir adrenal korteks adenomu
>
> ***Doğru cevap: B***

Addison hastalığının klinik özelliklerini vermiş çok güzel bir vaka sorusu. Addison sendromu sık sorulur.

Addison hastalığı, sıklıkla **otoimmün adrenal yıkımı** ya da **tüberküloz** nedeniyle meydana gelen kronik adrenal yetmezliktir. Vakaların %70'i otoimmün kaynaklıdır.

Gelişmemiş ülkelerde ise **tüberküloz en sık nedendir.** Histoplazma kapsülatum gibi enfeksiyöz etkenler ve adrenale metastaz yapan tümörler de Addison yapabilirler.

Zayıflık, yorgunluk, karın ağrısı, diyare ve nadiren ortostatik hipotansiyon görülebilir. Hipofizden POMC ürünleri salınımı artacağından MSH nedeniyle **hiperpigmentasyon** olur.

Plazma **sodyumu düşüktür** (%90 hastada). %65 hastada **potasyum yüksektir.** Beslenme bozuksa hipoglisemi olur. **Kortizol seviyesi düşüktür.**

Primer akut adrenokortikal yetmezliğin diğer ismi adrenal krizdir. Adrenal kriz birçok duruma sekonder ortaya çıkabilir. Eğer dissemine bakteriyel enfeksiyona sekonder adrenal kriz ortaya çıkarsa **Waterhouse-friederichen sendromu** olarak adlandırılır. Bu durum özellikle meningokok sepsisi'ne sekonder ortaya çıkar.

Adenomatöz kortikal hiperplazi ACTH yüksekliğine bağlı meydana gelir.

Hiperkortizolizm kortizolün artışını tanımlar.

Primer hiperaldosteronizmin en sık nedeni idyopatiktir. Eğer aldosteron üreten **adenom** bu tabloya neden olursa **Conn sendromu** denir. Bu adenomlarda, **"spironolakton cisimleri"** olarak bilinen eozinofilik, tabakalı, sitoplazmik inklüzyonların bulunmasıdır. Bu cisimler, **birincil hiperaldosteronizm** tedavisinde kullanılan antihipertansif bir ilaç olan **spironolakton** tedavisinden sonra görülür.

Cushing sendromu, ACTH üreten bir hipofiz adenomuna bağlı olarak gelişen endojen hiperkortizolizmdir.

Primer Cushing hastalığı: Kortizol sentezleyen korteks adenomu nedeniyle meydana gelir.

Akromegali: Büyüme hormonu sentezleyen bir hipofiz adenomu nedeniyle maydana gelir.

Adrenogenital sendrom, adrenokortikal tümörler (genellikle virilizan karsinomlar) veya konjenital adrenal hiperplazi nedeniyle aşırı androjen salgılaması ile karakterize bir sendromdur. Kadınlarda **virilizasyon** (dış genital organlarda belirsizlik, oligomenore, aşırı kıllanma), erkeklerde **erken ergenlik** gibi bulgular görülür.

Çoğunlukla kadınlarda görülen **Schmidt sendromunda** tiroid, adrenaller, gonadlar ve midenin pariyetal hücrelerine karşı da otoantikorlar üretilir ve hipotiroidi, sürrenal yetersizlik, hipogonadizm ve pernisiyöz anemi gelişebilir.

3. Addison hastalığının <u>en sık</u> nedeni aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 92)

A) Brusella
B) Tüberküloz
C) Tifo
D) N. menenjitis
E) Sifiliz

Doğru cevap: B

Addison hastalığı ile ilgili spot soru. Yalnız dikkat cevaplarda otoimmün adrenalit yok.

Akut adrenal yetmezliğin en sık nedeni **kortikosteroid tedavisinin ani kesilmesidir.**

2. sorunun açıklamasına bakınız.

4. Addison hastalığının <u>en sık</u> nedeni aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 97)

A) Amiloidoz
B) Primer adrenal tümör
C) Metastatik adrenal tümör
D) Otoimmünite
E) Sarkoidoz

Doğru cevap: D

Addison hastalığı ile ilgili spot soru.

2. sorunun açıklamasına bakınız.

5. Aşağıdakilerden hangisi Cushing sendromuna neden <u>olmaz</u>? (Nisan 2001)

A) Adrenal adenom
B) Ektopik ACTH salınımı
C) 17 - alfa hidroksilaz eksikliği
D) Ekzojen kortizol alımı
E) Hipofiz adenomu

Doğru cevap: C

Endokrin patolojisinde tiroid hastalıklarından sonra en sık sorulan soru Cushing hastalığı ile ilgili sorulardır.

17 - α hidroksilaz eksikliği sonucu kortizol ve adrenal androjenler sentezlenemez. Neticede kortizol fazlalığı olan Cushing sendromu gelişmez.

Cushing Sendromu

Sebebine bakılmaksızın **hiperkortizolizm** anlamına gelir. En sık nedeni **aşırı kortikosteroid kullanımıdır.** En sık endojen neden ise **hipofiz kaynaklı**dır. Buna **Cushing hastalığı** da denir.

Cushing sendromunun sebepleri;

1- ACTH - bağımlı sebepler

- **Cushing hastalığı**
- Bu grubun en sık görülen sebebidir.
- Hipofiz kaynaklı ACTH salgılayan adenomdur.
- **Ektopik ACTH sendromu**
- Akciğer küçük hücreli karsinom
  - Ektopik ACTH sendromunun en sık sebebi.
- Medüller Tiroid karsinomu
- Bronşiyal karsinoid
- Adacık hücre tümörü
- Timik karsinoid
- Feokromasitoma (% 5)
- Over tümörleri (% 2)
- Ektopik CRH salgısı

2. ACTH'dan bağımsız sebepler

- Sürrenal adenoma, karsinoma
- Mikronodüler adrenal hastalık
- İyatrojenik
- **Çocuklarda Cushing sendromunun en sık sebebi iyatrojenik**tir.

Cushing sendromunda klinik olarak;

- Aydede yüzü
- **Buffalo hump** yağlanma
- **Hipertansiyon**
- Diabete bağlı **poliüri, polidipsi**
- Hirsutizm
- Karında morarma ve kırmızı çizgilenme (stria)
- İnce deri
- **Menstrüasyon bozuklukları**
- **Psikoz** görülür

6. Cushing sendromunun <u>en sık</u> sebebi aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 94)

A) Kortikosteroid aşırı kullanımı
B) Adrenokortikal hiperplazi
C) Adrenal adenom
D) Adrenal karsinom
E) Ektopik ACTH salınımı

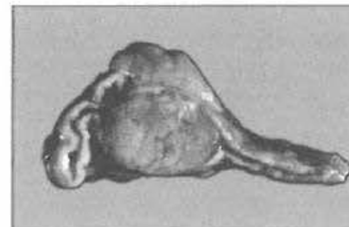
Doğru cevap: A

Cushing ile ilgili spot bilgilerin hepsi TUS bilgisidir.

Cushing sendromu glukokortikoidlerin kullanımı sonucu **en sık eksojen iyatrojenik** bir durum olarak görülür.

Endojen Cushing Sendromu'nun yarısından fazlası hipofiz orijinlidir ve **ACTH aşırı salınımına** bağlıdır. Kortikotropin salgılayan **bazofil mikroadenom** vardır. **Adrenal tümör** ve **hiperplaziler** ile **küçük hücreli akciğer karsinomuda** Cushing Sendromu'na sebep olabilir.

7. Altmış üç yaşındaki erkek hasta, renal kolik nedeniyle acil servise başvuruyor. Yapılan incelemelerde sol adrenalde kitle saptanıyor. Kronik hastalığı olmayan hastanın adrenalektomi örneği aşağıda verilmiştir.



Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2015 Orijinal)

A) Adrenal kortikal adenom
B) Adrenokortikal karsinom
C) Adrenal kortikal hiperplazi
D) Adrenal kist
E) Karsinom metastazı

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Kanda yüksek kortizol ve düşük ACTH seviyeleri saptanan bir hastada bu tabloya yol açma ihtimali en yüksek hastalık aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2015 BENZERİ)

A) Adrenal adenom
B) Adrenal hiperplazı
C) Adrenolökodistrofi
D) Malign feokromasitoma
E) Metastatik adenokarsinom

Doğru cevap: A

Makroskobiyi yorumlamamızı gerektiren bir patoloji sorusu.

Resimde düzgün sınırlı, tek odaklı, solid bir kitle görülmektedir. Bu ise adrenal adenom tanısını koydurmaktadır. Makroskobik olarak karsinom metastazı multipl odaklı, adrenal karsinom düzensiz sınırlı, kist ise içi boş görünür. Hastanın kronik hastalığının olmaması ve renal kolik haricinde semptomunun olmaması hiperplazi tanısından uzaklaştırmaktadır.

Adrenal kaynaklı olup, **primer Cushingin en sık nedeni kortizol sentezleyen bir adrenal adenomdur.** Düzgün sınırlı, tek odaklı, solid bir kitle şeklinde olup tamamen benigndir.

Adrenokortikal karsinomlar, büyük kitlelerdir. Fonksiyonel ya da non-fonksiyonel olabilirler. Fonksiyone olanlarda supresyon nedenli sağlam kortekste ve karşı adrenalde atrofi olur. Venlere invazyon ile akciğer ve karaciğere yayılım olabilir.

Konjenital adrenal hiperplazi: En sık neden adrenal korteksin glukokortikoid sentez yolundaki 21 alfa hidroksilaz enzim defektidir. Kortizol düşük, ACTH ve CRH yüksek; bu nedenle adrenaller hiperplaziktir.

Adrenal kistler, nadir olarak görülen lezyonlardır. Epitelyal kistler, endotelyal kistler, parazitik kistler, psödokistler ve sınıflandırılamayan benign kistler olmak üzere befş farklı histopatolojik alt tipi tanımlanmıştır.

Adrenolökodistrofi: Korteks atrofisi nedenli kronik adrenal yetmezliktir. Beyin beyaz cevherinin diffüz demiyelinizasyonu ile karakterize bir sendromdur. Peroksizom fonksiyonları bozuktur ve hücre içinde uzun yağ asidi zincirleri birikir. Acyl-koenzim A ligaz enziminin aktivitesinde bozukluk vardır.

Feokromasitoma: 30-50 yaş arası görülen, aşırı katekolamin salgısı nedeniyle hipertansiyon ile karakterize bir tümördür.

Makroskobik olarak **karsinom metastazı** multipl odaklı, adrenal karsinom düzensiz sınırlı, kist ise içi boş görünür. Hastanın kronik hastalığının olmaması ve renal kolik haricinde semptomunun olmaması hiperplazi tanısından uzaklaştırmaktadır.

Konjenital adrenal hiperplazi, adrenolökodistrofi ve feokromasitomanın tanıları kitlenin makroskobik görünümü ile konulamaz.

8. **Conn sendromunda aşağıdaki tabakalardan hangisi etkilenmiştir?** (Eylül 93)

A) Zona glomeruloza **B)** Zona retikülaris
C) Zona fasikülata **D)** Medulla
E) Feokromasitoma

Doğru cevap: A

Güzel bir histopatoloji sorusu.

Conn sendromu soliter, aldosteron sekrete edenadenomdur. Kadında 4 - 5. dekadda sıktır. **Glomerüloza tabakası etkilenir**. Renin düzeyi normal veya düşüktür.

Tanıda hastaya tuz verilmesinden sonra düşmeyen yüksek aldosteron düzeyi önemlidir.

Hiperaldosteronizmin en sık nedeni idyopatiktir!

Feokromasitoma ise adrenal medullanın hastalığıdır.

Z. glomerüloza	→ aldosteron
Z. fasikulata	→ kortizol
Z. retikularis	→ androjen salgılar

Aldosteronun aşırı sekresyonu:

- **Hipertansiyon** (hiperaldosteronizm'in en sık kliniğidir), hipokalemi ve alkaloz yapar.
- **Primer olarak en sık idyopatiktir.**
- İdiopatik hiperaldosteronizmin altından patolojik olarak en sık **bilateral nodüler hiperplazi** çıkar.
- Ancak **adrenal adenom (Conn sendromu),** adrenal karsinom ve sekonder olarakta plazma renin seviyelerini yükselten sebeplerden kaynaklanır (konjestif kalp yetmezliği, düşük renal perfüzyon, gebelik).
- Primer olanda renin genellikle düşükken sekonderde yüksektir.
- **Adenom:**
  - Genellikle tek, küçük ve tek taraflı olurlar. 2.5 cm.yi pek aşmazlar. 20-40 yaş arası sıktır.
  - **Klinik Özellikleri:**
    - Baş ağrısı, kas zayıflığı, yorgunluktur. Hipokalemi ile ilgilidir.
    - Yüksek kan basıncı tek bulgu olabilir.
    - Laboratuvarda aldosteron kan ve idrarda artmış; kanda ise potasyum ve renin düşmüştür.
    - Daha sağlıklısı anjiyotensin konverting enzim inhibitörü verilerek plazma aldosteron / renin oranını hesaplamaktır.

Feokromositoma ile ilişkili sendromlar	
Sendrom	Karakteristik Bulgular
Ailesel feokromasitoma	İlişkili başka patoloji yok, otozomal dominant, çocukta olur.
Nörofibromatozis	Santral ve/veya periferik nörofibromlar, cafe au lait lekeleri, schwannomlar, meningioma, feokromasitoma
MEN Tip 2 ve 3	Feokromasitoma, Medüller tiroid karsinomu, Paratiroid hiperplazisi veya adenomu Men 3'te ek olarak mukozal gangliomalar
Von hippel Lindau	Retinal ve serebellar hemanjiyoblastom, renal karsinom, % 10'unda feokromasitoma, anjiyomatozis, renal hepatik, pankreatik ve erkeklerde epididimal kistler
Sturge - Weber	Kavernöz hemanjiyomlar (5. kraniyal sinir trasesinde), feokromasitoma

ÖNEMLİ NOT:

Feokromasitoma:

- **Aşırı katekolamin sekresyonu** nedeniyle **hipertansiyon** ile karakterizedir. 30-50 yaş arası sıktır.
- **10'ların tumöru olarak bilinir.** %10 ailesel, %10 bilateral, %10 malign (Ekstraadrenallerin%20-40'ı malign), %10 ekstraadrenal, %10 hipertansiyon ile ilişkisiz ve %10 çocuklarda görülür.
- Bilateralite oranı ailesel vakalarda artar.

- **Feokromasitoma ile seyreden herediter sendromlar:**
  - MEN Tip IIA
  - MEN Tip IIB
  - Von Hppel Lindau sendromu
  - Von Recklinghausen hastalığı (NF tip 1)
  - Sturge-Weber sendromu
  - Ailevi paraganglioma 1,3,4

- **Klinik ve patolojik özellikler:**
  - **Başlıca bulgu hipertansiyondur** (parokismal, devamlı, ya da arasıra paroksismal artışlar gösteren devamlı tarzlarda olabilir).
  - Paroksismal kan basıncında ani artış
  - Baş ağrısı
  - Terleme
  - Huzursuzluk
  - Bulantı
  - Palpitasyon
  - Solukluk
  - Karın ağrısı
  - Benign ve malign formları benzer histolojik görünümdedir. **Tek sağlam ayırım metastaz yapmasıdır.** Metastaz yapan tümörler maligndir.
  - Ekstraadrenal yerleşimli feokromasitomaya **paraganglioma** denir.
  - Küçük yuvalar veya alveoller oluşturan, belirgin sitoplazmalı hücreler **Zellballen** yapılarını oluşturur. Tümör nükleusları nokta nokta görünür (tuz-biber manzarası).
  - Tümör potasyun dikromata atılınca katekolaminlerden dolayı koyu kahve rengi olur (Kromaffin reaksiyonu)

Adrenal Korteks-Medulla Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Primer hiperaldesteronizm'in en sık nedeni...** İdiyopatik
2. **Adrenal korteks karsinomları adrenal adenomdan ayıran en önemli parametre...** Lokal invazyon ve uzak metastaz
3. **Adrenal gland içinde sınırlı Adrenal korteks tümörlerinde malign davranışı belirlemeye yardım eden sistem...** Weiss skorlaması
4. **Zellballen paterni ve bunları çevreleyen sustentaküler hücrelerin izlendiği tümör...** Feokromositoma ve paraganglioma
5. **Malignite tanısı ancak metastazı tespit edilince verilebilen tümörler...** Feokromasitoma, Paraganglioma, Dev hücreli kemik tümörü

TİROİD HASTALIKLARI/ GRAVES, GUATR

1. **Aşağıdaki hastalıklardan hangisi tiroid hücre yüzeyindeki tiroid stimule edici hormon reseptörüne bağlanan stimülan antikorlar nedeni ile gelişir?** (Nisan 2005)

   A) Hashimoto tiroiditi **B)** Subakut tiroidit
   C) Kretenizm **D)** Riedel troiditi
   E) Graves hastalığı

Doğru cevap: E

Graves hastalığının hem patogenezi hem kliniği TUS'un vazgeçilmez konularındandır.

Graves Hastalığı:

- **Endojen hipertiroidizmin en sık nedenidir.**
- **Hipertiroidizm, ekzoftalmi** ve bazı vakalarda **pretibial miksödemden** oluşan bir triadı vardır.
- Genç erişkinlerde sık olur (**20-40 yaş arası pik yapar**).

- **K:E oranı 7:1'dir.** Ailevi yatkınlık vardır. **HLA-DR3** kalıtımıyla ilişkili bir olaydır.
- **Patogenez:**
  - Serumda değişik otoantikorların bulunduğu **otoimmün bir hastalıktır.**
  - Bu otoantikorlar özellikle **TSH reseptörlerine tutunur** ve sıklıkla TSH gibi davranırlar. Hücrenin çoğalması ve aktivitesi uyarılmış olabilir.
  - **Önemli antikor örnekleri:**
    - **Tiroid stimülan immünoglobülin (TSI),**
    - **Tiroid growth-stimulating immünoglobülin (TGI),**
    - **TSH binding inhibitör immünglobülin (TBII).**
  - Genetik yatkınlıkta immün fonksiyon genleri; sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 **(CTLA- 4)**, protein tirozin fosfataz-22 **(PTPN-22)** ve **HLA-DR3** mutasyonu izlenir.
- **Morfoloji:**
  - Folikül epiteli **uzun kolumnar epitel** ile döşelidir ve papiller yapılar içerir, normalden kalabalıktır.
  - Papiller kanserin aksine papiller yapılar **fibrovasküler core içermezler.**
  - Kolloid soluktur ve **güve yeniği izlenimi** vardır.
  - **Germinal merkezler sıktır.**
  - İnflamatuvar hücre infiltrasyonu vardır.
  - Diffüz hipertrofi-hiperplazi görülür.
- **Klinik Özellikler:**
  - **Hipertiroidizm, ekzoftalmi** ve bazı vakalarda **pretibial miksödem görülür.**
  - Bacak ve ayakların ön yüzünde lokalize kalınlaşmalar ve hiperpigmentasyonla karakterizedir.
- **Laboratuvar:**
  - Serbest T4 ve T3 artmış, TSH azalmıştır.
  - Tiroidin antikorlar tarafından stimulasyonu devam ettiğinden radyoaktif iyod uptake'i artmıştır. Diffüz uptake görülür.

Hashimoto tiroiditi, otoimmün kaynaklı, Graves'in tersine hipotiroidizm ile karakterize bir hastalıktır.

Subakut tiroidit, otoimmün kaynaklı, lenfosit saldırısı ile karakterize, ağrısız tiroid büyümesidir. Postpartum dönemde görülür.

Kretenizm, hipotiroidizmin klinik görünümüne verilen isimdir.

Riedel tiroiditi, tiroid bezinin tahta gibi sertleşmesine yol açan fibrozistir.

2. **Aşağıdaki tiroid hastalıklarından hangisi TSH reseptörlerine karşı gelişen otoantikorların reseptörü aşırı uyarması sonucu ortaya çıkar?** (Eylül 2009)

   A) Hashimoto tiroiditi
   B) Subakut (granülomatöz) tiroidit
   C) Graves hastalığı
   D) Miksödem
   E) Multinodüler guatr

Doğru cevap: C

Daha önce farklı şekilde sorulmuş, TUS'un gözde sorularından birisi. Soru bilinmesi gereken basit bir bilgiyi direk ölçüyor.

TSH reseptörlerine karşı gelişen otoantikorların reseptörü aşırı uyarması sonucu ortaya çıkan hastalık **Graves hastalığıdır.**

Subakut granülomatöz tiroidit, tiroidin genellikle virüslere bağlı gelişen iltihabıdır. Tiroid bezi şiş, ağrılı ve kızarıktır.

Miksödem, hipotiroidizmin ileri yaşlarda görülen bulgusudur.

Multinodüler guvatr, tiroid bezinin kollajen bantlar nedeniyle multilobüle olduğu dönemi tanımlayan bir hastalıktır.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Tiroid Hastalıkları/Graves, Guvatr İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Tiroid bezi biyopsisinde papiller yapılar sık , ancak fibrovasküler cor yok ise en olası tanı...** Graves
2. **Graveste ekzoftalmusun mekanizması...** retroorbital dokunun CD8 T lenfositleriyle inflamasyonu, ekstraoküler kaslarda ödem, GAG sentezi ve adiposit artışı

TİROİD HASTALIKLARI/ TİROİDİTLER

1. **Aşağıdakilerden hangisi Hashimoto tiroiditi için mikroskopik tanı koydurucu ana kriterlerden biridir?** (Eylül 2001)

   A) Multinükleer dev hücreler
   B) Küçük atrofik folliküler
   C) Folikül epitelinde Hurthle hücre değişimi
   D) Granülomatöz iltihap
   E) Çok katlı yassı epitel metaplazisi

Doğru cevap: C

Hashimoto tiroiditi tüm konular baz alındığında TUS'un en çok sorulan sorularından biridir.

Kronik Lenfositik Tiroidit (Hashimoto Tiroiditi)

- **Otoimmün inflamatuvar** bir olaydır.
- Patogenezde **Th1**, CD 8, NK ve plazma hücrelerinin aktivasyonu vardır.
- Otoantikorlar **tiroid mikrozomlarına (%95), tiroglobüline (%60) ve TSH reseptörlerine karşı** gelişir.
- **Anti-TSH reseptor antikorları TSH reseptörlerini bloke eder** ve hipotiroidi yaparlar.
- **Diğer otoimmün hastalıkların görülme sıklığı da artar.**
- **45-65 yaş arası kadınlarda** daha sık görülür.
- İyodun eksik olmadığı bölgelerde **hipotiroidinin en sık primer nedenidir.**
- İmmün regülasyon ile ilişkili gen mutasyonları (sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 **(CTLA-4)** ve **protein tirozin fosfataz-22 (PTPN-22)** bu hastalığa neden olabilir.
- **Morfoloji:**
  - **Diffüz ve simetrik olarak büyüme** (guatrojenik hipotiroidizm) söz konusudur.
  - Mikroskopide parankimde yaygın **mononükleer inflamasyon** (lenfositler, plazma hücreleri ve iyi gelişmiş germinal merkezler) görülür.
  - Foliküller küçüktür ve **Hurthle hücreleri** (Askanazi hücreleri, oksifilik hücre, onkositik hücre) denen geniş eozinofilik, granüler sitoplazmalı hücrelerle döşelidir.
  - Kapsülü aşmayan bir fibrozis görülebilir.
- **Klinik Özellikler:**
  - **Tiroidin ağrısız büyümesi** ve bir miktar hipotiroidizm ile karakterizedir.
  - Başta hipertiroidi tablosu olabilir (follikül epiteli zararına bağlı). T3-T4 yüksek, TSH düşük, RIU azalmıştır.
  - Hipotiroidi geliştikçe T3-T4 düşer, TSH artar.
  - Bu hastalarda **ekstranodal marjinal zone B-hücreli lenfoma** gelişimi riski artmıştır (MALTOMA).
  - Ayrıca tiroid papiller kanseri de gelişebilir.

Hurthle hücresi:

- Onkositik metaplaziye bir örnektir.
- Hücreler geniş pembe sitoplazmalıdır.
- Mitokondri sayısı artmıştır.

2. Tiroid bezinde çok sayıda germinal merkezleri aktif lenfoid foliküler, plazma hücrelerinde ve makrofajlarda çoğalma, epitel hücrelerde onkositik değişim gözlenmesi ile karakterize hastalık aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2004)

A) Subakut granülomatöz tiroidit
B) Subakut lenfositik tiroidit
C) Hashimoto tiroiditi
D) Graves hastalığı
E) Riedel tiroiditi

Doğru cevap: C

Hashimoto tiroiditi tüm konular baz alındığında TUS'un en çok sorulan sorularından biridir. Güzel bir vaka takdimi.

Subakut granülomatöz tiroidit, viral etyoloji ile meydana gelen tiroid iltihabıdır.

Subakut lenfosittik tiroidit, postpartum dönemde görülen otoimmün kaynaklı bir tiroidittir.

Graves hastalığı, TSH reseptörlerine karşı gelişen otoantikorların reseptörü aşırı uyarması sonucu ortaya çıkan bir otoimmün hastalıktır.

Riedel tiroiditi, tiroid bezinin tahta gibi sertleşmesine yol açan fibrozistir.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

3. Hurthle hücreli tiroid hastalığı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 91)

A) Granülomatöz tiroidit **B)** Subakut tiroidit
C) Graves hastalığı **D)** Hashimoto tiroiditi
E) Riedel struması

Doğru cevap: D

Çok önemli spot bir bilgi. Hurthle hücresi TUS'ta defalarca soruldu.

Hurthle hücresinin görülmesiyle **Hashimoto tiroiditi** tanısı konur.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

4. Aşağıdaki tiroid hastalıklarının hangisinde Hurthle hücreleri görülür? (Eylül 96)

A) Basedow - Graves **B)** Hashimoto tiroiditi
C) Nodüler guatr **D)** Lenfositik tiroidit
E) Papiller tiroid karsinomu

Doğru cevap: B

Çok önemli spot bir bilgi. Hurthle hücresi TUS'ta defalarca soruldu.

Hurthle hücreleri eozinofilik granüler geniş sitoplazmalı, hücrelerdir. **Hashimoto tiroiditi**nde **lenfosit infiltrasyonu** ve **Hurthle hücreleri** görülür

Graves hastalığı, TSH reseptörlerine karşı gelişen otoantikorların reseptörü aşırı uyarması sonucu ortaya çıkan bir otoimmün hastalıktır.

Guatr, tiroid büyümesinin en sık nedenidir, en sık nedeni endemik iyot eksikliğidir.

Subakut lenfosittik tiroidit, postpartum dönemde görülen otoimmün kaynaklı bir tiroidittir.

Papiller tiroid karsinomu, buzlu cam nükleusu, Psammom cisimciği, nükleer grooving le karakterize, tiroidin en sık görülen malign tümörüdür.

5. Kırk yaşında kadın hastada, akut üst solunum yolu viral hastalığı takiben tiroidde ağrılı büyüme ve yapılan tiroid biyopsisinde dev hücreler görülüyor.

Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 99)

A) Riedel struma
B) Lenfositik tiroidit
C) De Quervain tiroiditi
D) Tiroid kanseri
E) Hashimoto troiditi

Doğru cevap: C

Mikrobik etkene bağlı bir tiroidit olduğu için subakut granülomatöz tiroidit çok sorulur. Tabi ki Hashimoto hastalığından farklarını bilmek lazım.

Subakut (Granülomatöz, Dev Hücreli) Tiroidit:

- **De Quervain tiroiditi** olarak da bilinir. Sıklığı azdır.
- 30-50 yaş arası ve tüm tiroiditler gibi **kadınlarda sık görülür.**
- Sıklıkla **ÜSYE'yi takip eder** ve viral orijinden şüphelenilmektedir (Coxsackie virüs, kabakulak, kızamık, adenovirüs ve diğer viral enfeksiyonlar).
- Histolojide **granülomatöz bir iltihap ve dev hücreler görülür.**
- **Klinik Özellikler:**
  - Akut başlar, boyunda **şişlik ve ağrı** vardır (tiroid ağrısının en sık nedenidir).
  - **Ateş izlenir.** Geçici hipertiroidizm olabilir.
  - Tiroid fonksiyon testleri diğer tiroiditlere benzer.
  - Lökosit sayısı ve **sedimentasyon hızı artar.**
  - Hastalık kendi iyileşip, 6-8 haftada ötiroid durum sağlanır.

Riedel tiroiditi, tiroid bezinin tahta gibi sertleşmesine yol açan fibrozistir.

Subakut lenfosittik tiroidit, postpartum dönemde görülen otoimmün kaynaklı bir tiroidittir.

Tiroid kanserinin, viral hastalıkla ilişkii yoktur.

Hashimoto tiroiditi, otoimmün kaynaklı, Graves'in tersine hipotiroidizm ile karakterize bir hastalıktır.

6. Otuz yaşında kadın hasta, üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra boynun ön tarafında ağrılı şişlik şikayetiyle başvuruyor. Fizik muayenesinde, hastanın tiroidi hassas ve büyük olarak saptanıyor. Tiroid dokusunda mikro apse oluşumları, kolloide karşı gelişmiş yabancı cisim dev hücre reaksiyonu ve lenfoplazmositer infiltrasyon saptanıyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Riedel tiroiditi
B) De Quervain tiroiditi
C) Hashimoto tiroiditi
D) Tüberküloz tiroiditi
E) Pnömokoka bağlı akut bakteriyel tiroidit

Doğru cevap: B

Soru tiroiditlerin kliniğini bilip bilmediğimizi ölçen klinikopatolojik verilerle harmanlanmış bir soru. TUS'ta artık bu format klasikleşmeye başladı.

De Quervain tiroiditi: Subakut (Granülomatöz, Dev Hücreli) Tiroidit olarak da bilinir. 30-50 yaş arası sıklıkla kadınlarda görülen, genelde **ÜSYE sonrası (viral** sebepler, Coxsackievirüs, kabakulak, kızamık, adenovirüs ve diğer viral enfeksiyonlar) ortaya çıkar. Histopatolojik olarak granülom formasyonu ve dev hücrelerin izlendiği tiroidittir.

Riedel tiroiditi: Sebebi bilinmeyen tiroitte gelişen bir fibromatozistir. Tiroit tahta gibi **serttir** ve fibrozis çevre dokuları da infiltre etmektedir. Sistemik fibromatozis birlikteliği olabilir.

Hashimoto tiroiditi: Kronik lenfosittik tiroidit olarak da bilinir. Tiroid **mikrozomlarına, tiroglobuline** ve **TSH reseptörlerine** karşı otoantikor gelişimi vardır. Anti-TSH reseptör antikorları TSH reseptörlerini bloke eder ve hipotiroidi yapar. İyodun eksik olmadığı bölgelerde hipotiroidinin en sık primer nedenidir.

Tüberküloz tiroiditi: Nadirde olsa tüberküloz tiroidi tutabilir. Kazifiye granülomatöz inflamasyon şeklindedir. Langhans tipi dev hücreler izlenir.

Pnömokoka bağlı akut bakteriyel tiroidit: ÜSYE'den sonra ortaya çıkar.Tiroit bezi ağrılı ve şiştir ancak dev hücreler ve granülom beklenmez.

Subakut lenfosittik tiroidit, postpartum dönemde görülen otoimmün kaynaklı bir tiroidittir.

Riedel tiroiditi: Sebebi bilinmeyen tiroitte gelişen bir fibromatozistir. Tiroit tahta gibi **serttir** ve fibrozis çevre dokuları da infiltre etmektedir. Sistemik fibromatozis birlikteliği olabilir.

5. sorunun açıklamasına bakınız.

7. Aşağıdaki tiroiditlerden hangisinde fibrozis nedeni ile tiroid çevre dokulara yapışır? (Eylül 91)

A) Riedel struma
B) Hashimoto tiroiditi
C) Lenfositik tiroidit
D) Tüberküloz
E) Subakut granülomatöz tiroidit

Doğru cevap: A

Riedel tiroiditinin bilinen en önemli özelliğini sorgulayan bir soru.

Riedel Tiroiditi

- Tiroidde, çevre dokulara da **ilerleyen fibrozis** görülür.
- **Tiroid sert ve fiksedir**. Sebebi bilinmemektedir.
- Retroperitonda, orbitada, mediastende de tiroiddekine eşlik eden **fibrozis** görülebilir.
- Sistemik otoimmün IgG4-ilişkili hastalığın bulgusu olabilir.

Hashimoto tiroiditi: Kronik lenfosittik tiroidit olarak da bilinir. Tiroid **mikrozomlarına**, **tiroglobuline** ve **TSH reseptörlerine** karşı otoantikor gelişimi vardır.

Subakut lenfosittik tiroidit, postpartum dönemde görülen otoimmün kaynaklı bir tiroidittir.

Tüberküloz tiroiditi: Nadirde olsa tüberküloz tiroidi tutabilir. Kazifiye granülomatöz inflamasyon şeklindedir. Langhans tipi dev hücreler izlenir.

Subakut (Granülomatöz, Dev Hücreli) Tiroidit olarak da bilinir. 30-50 yaş arası sıklıkla kadınlarda görülen, genelde **ÜSYE sonrası (viral** sebepler, Coxsackievirüs, kabakulak, kızamık, adenovirüs ve diğer viral enfeksiyonlar) ortaya çıkar.

Tiroid Hastalıkları/Tiroiditler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Tiroid ağrısının en sık nedeni**... De Quervain tiroiditi
2. **Granülomların izlendiği tiroiditler**... De Quervain tiroiditi , palpasyon tiroiditi
3. **Hashimoto tiroiditinde patogenezde yer alan hücreler**... Th1, CD8 ,NK ve plazma hücreleri
4. **Hashimato tiriditinde en çok tespit edilen otoantikor**... mikrozomlara karşı otoantikor
5. **Hashimato tiriditi zemininden gelişebilen maligniteler**... Maltoma ve tiroid papiller kanseri
6. **IgG4 ilişkili hastalıklar ile ilişkili tiroid hastalığı**... Riedel tiroiditi

TİROİD HASTALIKLARI / TÜMÖRLER

1. **Aşağıdaki tiroid nodüllerinden hangisinin malign olma riski diğerlerine göre daha düşüktür?** (Eylül 2007)

A) Genç hastalardaki nodüller
B) Baş - boyun bölgesine radyasyon alan kişilerdeki nodüller
C) Radyoaktif iyot tutan nodüller
D) Soliter nodüller
E) Erkeklerdeki nodüller

Doğru cevap: C

Tiroid nodülüne klinik olarak yaklaşımı sorgulayan bir soru. Son derece önemli bir konudur.

Tiroid nodülleri, tümör olabilme ihtimalleri nedeniyle önemlidir. Şu özellikleri içeren **nodüllerin** tümör olma ihtimali daha fazladır:

- **Tek ve solid nodüller**
- **Radyoaktif iyot tutulumu düşük olan (soğuk) nodüller**
- **Genç hastaların nodülleri**
- **Erkek hastalardaki nodüller**

Bu kriterler içerisinde soğuk nodül olması en önemli kriterdir.

Arkadaşlar unutmayın genç, erkek, soğuk (cool) ve tek olması kötüdür.

2. **Tiroidin foliküler adenomunu foliküler karsinomundan ayırmak için kullanılan en önemli histolojik bulgu aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2014 Orijinal)

A) Nekroz
B) Mitotik aktivite artışı
C) Kapsülün invazyonunun olmayışı
D) Solid/insüler patern yaygınlığı
E) Hücresel pleomorfizm

Doğru cevap: C

Foliküler adenom ile foliküler karsinom ayırıcı tanısını soran çok ama çok önemli bir soru.

Foliküler adenom tiroidin en sık görülen neoplazisidir. Asla foliküler kansere dönüşmez. Eğer **kapsül invazyonu varsa kanserdir, yoksa adenomdur.**

Mitoz, pleomorfizm, nekroz genel olarak atipinin özellikleridir ve daha sık olarak malign tümörlerde görülürler.

Solid pattern yaygınlığı artarsa tümörün malign olma potansiyeli artar ancak kesin tanı patolojik olarak konulur.

Foliküler paternli tiroid tümörleri:

- **Nodüler guatr**
- **Foliküler adenom**
  - Onkositik adenom
  - Papiller hiperplazili foliküler adenom
  - Fetal adenom
  - Taşlı yüzük hücreli adenom
  - Müsinöz foliküler adenom
  - Lipoadenom
  - Berrak hücreli foliküler adenom
  - Toksik (hiperfonksiyonel) adenom
  - Atipik adenom
  - Bizar nükleuslu foliküler adenom
- **Foliküler karsinom**
  - Onkositik varyant
  - Berrak hücreli varyant
- **Papiller karsinom foliküler varyant**

3. Morfolojik olarak nükleolus bulundurmayan hipokromatik, boş nükleusları olan nükleer çentik görülen ve psammoma cismi içeren tiroid kanseri aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2000)

A) Papiller tirod karsinomu
B) Folliküler tiroid karsinomu
C) Meduller tiroid karsinomu
D) Anaplastik tiroid karsinomu
E) Hurtle hücreli tiroid karsinomu

Doğru cevap: A

Papiller tiroid kanserinde nükleus değişiklikleri çok önemli!!!

Papiller Karsinom

- **İyonize radyasyonla** en ilişkili tiroid kanseridir.
- **En sık görülen tiroid kanseridir.**
- **25-50 yaş arası** sık görülür.
- **RET/PTC translokasyonu** var.
- **BRAF mutasyonu** metastaz ve kötü prognoz ile birliktedir. MAP kinaz yolağı bozuktur.

Morfoloji:

- Soliter ya da multifokal lezyonlar halinde olabilir.
- Mikroskopide papiller yapıların bulunmasından ziyade **çekirdek özellikleri** teşhis koydurucudur.
- Çekirdekler kenarları kalın, ortaları şeffaf görünümlüdür **(buzlu cam görünümü- Orphan Annie).**
- Çekirdek içlerinde, sitoplazmik invajinasyonlardan kaynaklanan **intranükleer inklüzyonlar, çentiklenmeler (grooving) görülebilir.**
- Çekirdeklerin yayılmış **oyun kağıdı destesi gibi üstüste binmeleri** (overlapping) bu tümörün tipik özelliklerindendir.
- **Psammoma cisimleri denilen** yuvarlak konsantrik kalsifikasyonlar izlenebilir.
- **Lenfatik tutulum sıktır,** kan damarları da invaze edilebilir. Vakaların yarısında çevre lenf nodlarına metastaz görülür.
- **Nadiren hematojen** uzak metastaz da yapabilirler.
- **Prognoz çok iyidir. Hatta boyun lenf düğümü metastazı bile olsa iyidir.**
- >50 yaş, büyük tümör, erkek hasta, çevre dokulara invazyon kötü prognoz kriterleridir.

Subtipleri:

- **Foliküller varyant:** Follikül içerir, ama nükleus özellikleri papiller kanser ile aynıdır ve psammoma cisimleri görülür (foliküler kanser ile ayırımı). RET/PTC azdır ama RAS mutasyonu çoktur. BRAF görülebilir. Lenf metastazını sevmez.
- **Tall cell varyant:** İleri yaşta görülür. Metastazı yayılmayı sever. Neredeyse tüm vakalarda BRAF mutasyonu ve RET/PTC görülür.
- **Diffüz sklerozan tip:** Gençlerde ve çocuklarda görülür. Diffüz fibrozis ve lenfosit infiltrasyonu vardır. (Hashimoto'ya benzer). Lenfatik metastaz vardır. BRAF yoktur. RET/PTC mutasyonu vakaların yarısında vardır.
- **Mikropapiller varyant:** Sınavsal özelliği yoktur.

Tiroidin diğer tümörlerinde tanıda çekirdek özelliklerine bakılmaz.

Papiller tiroid karsinom alt tipleri	
Mikropapiller	Papiller karsinom 1 cm'den küçük olduğunda kullanılan tanımlamadır.
Enkapsüle varyant	Tümörü çevreleyen kapsül varlığında kullanılan tanımlamadır.
Foliküler varyant	• Tümör foliküler bir arşidektüre sahiptir, fakat nükleer özellikleri papiller karsinomda izlenmesi gerektiği gibidir (tipik buzlu cam görünümü) sıklıkla enkapsüle tümörlerdir ve lenf nodu metastazı ve ekstratiroid yayılım nadirdir. • Bu varyantta RET/PTC yeniden dizilimi ve BRAF mutasyonu nadiren saptanır; **RAS mutasyonu ise sıktır.** • Damar invazyonu görülebilir, lenfatik invazyon daha nadir saptanabilir.
Tall cell varyantı	• Daha büyük kitle oluşturan, **hematojen yayılımı sıklıkla yapabilen; en kötü prognozlu papiller karsinom** tipidir. • Tümör hücrelerinde eozinofilik sitoplazma, **yüksek lenfatik ve hematojen metastaz; ekstratiroidal yayılım izlenir.** • Bu tipte **RET/PTC translokasyonu sıklıkla izlenir; BRAF mutasyonu %50-100 olguda saptanır.**
Diffüz sklerozan varyant	• Gençler ve çocuklarda daha sık izlenir. • Tümör makroskopik olarak ayrı bir kitle oluşturmadan tiroid dokusunu diffüz olarak infiltredir. • Tiroid dokusunun kesit yüzü aşırı psammom cisimi nedeni ile tipik olarak çakıl taşı görünümünde ("gritty") izlenir. • Tümör **diffüz tipte büyür** ve tümör hücrelerinde nükleer özellikler papiller karsinom ile uyumludur. • **Yoğun fibrozis ve lenfositik infiltrasyonun varlığı Hashimoto tiroiditini akla getirir.** • **Bu varyatta lenfatik invazyon ve lenf nodu metastazı hemen her olguda saptanmıştır.** • **BRAF mutasyonu saptanmaz; RET/PTC %50 olguda izlenir.**

"Papiller tiroid karsinom alt tipleri" başlıklı tabloya bakınız.

4. **Aşağıdaki tiroid neoplazilerinin hangisinde karakteristik nükleer özellikler tanı koydurucudur?** (Eylül 2009)

A) Foliküler adenom B) Papiller karsinom
C) Foliküler karsinom D) Anaplastik karsinom
E) Medüller karsinom

Doğru cevap: B

Tiroid kanserlerinde nükleer özelliklerle tanı konulan yegane tümör papiller tiroid karsinomudur.

3. sorunun açıklamasına bakınız.

Tiroid kanserlerinde papiller karsinom dışında diğer kanserlerde tanıda nükleer özellikler ön planda kullanılmaz.

5. **Aşağıdaki tiroid tümörü tiplerinden hangisinin radyasyona ikincil gelişme olasılığı en yüksektir?** (Eylül 2008)

A) Medüller karsinom B) Anaplastik karsinom
C) Primer tiroid lenfoması D) Foliküler karsinom
E) Papiller karsinom

Doğru cevap: E

Papiller karsinomun tüm özelliklerini kelime kelime bilmek zorundayız.

Tiroid kanserleri içinde radyasyon ile en ilişkili tümör **papiller tiroid karsinomudur.**

Tiroid medüller kanseri ailevi geçişi olabilen (MEN 2a - 2b) ve amiloid birikimiyle karakterize tiroid kanseridir.

Anaplastik tiroid kanseri en malign tiroid kanseridir. Yaşlılarda ve endemik guatr bölgelerinde sık göürlür.

Primer tiroid lenfoması etyolojisinde otoimmün tiroid hastalıkları önemlidir.

Tiroid foliküler kanseri iyot eksikliğinde görülebilen bir tümördür.

3. sorunun açıklamasına bakınız.

6. **Tiroidin papiller karsinomuyla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?** (Ağustos 2017 Orijinal)

A) En sık görülen tiroid karsinomudur.
B) Histolojisinde; papiller yapılar, buzlu cam nükleus görünümü ve psammom cisimcikleri bulunur.
C) Sıklıkla BRAF geninde nokta mutasyon görülür.
D) Çocukluk çağında boyun bölgesine yüksek doz radyasyon almış kişilerde daha sık rastlanır.
E) En sık hematojen yolla metastaz yapar.

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Tiroid papiller kanseri için aşağıdakilerden hangisi/hangileri doğrudur? (Ağustos 2017 BENZERİ)

I. Çekirdek özellikleri tanı koydurucudur.
II. BRAF mutasyonu kötü prognoz ile ilişkilidir.
III. Sıklıkla lenfojen yolla metastaz yapar.

A) I
B) I,II
C) I,III
D) II,III
E) I,II,III

Doğru cevap: E

Tiroid kanserleri özellikle de en sık görülen tipi olan papiller kanser en detay özelliklerine kadar bilinmelidir.

Papiller tiroid karsinomu **en sık metastazını lenfojen olarak yapar.**

3. sorunun açıklamasına bakınız

7. Çocukluk çağında boyun bölgesine radyasyon almış 16 yaşındaki bir çocukta sağ servikal bölge lenf nodundan yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisinde şeffaf nükleuslu hücreler ve psammom cisimcikleri görülmüştür.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Mayıs 2011)

A) Nazofarenks kanseri
B) Papiller tiroid kanseri
C) Hodgkin lenfoma
D) Anaplastik büyük hücreli lenfoma
E) Skuamöz hücreli karsinom

Doğru cevap: B

Tiroid papiller kanserini sorgulayan bir vaka sorusu.

Hastanın **genç yaşta radyasyon** almış olması, **psammom cisimlerinin** görülmesi tipik olarak **tiroid papiller kanserinin** özellikleridir.

Nazofarenks kanseri etiyolojide EBV'nin yer aldığı, servikal lenfadenopati ve seröz otit ile klinik veren bir malign tümördür.

Hodgkin lenfoma servikal bölgeden başlar ama tipik tücreleri Reed-Strenberg hücreleridir. Bu hücreler baykuş gözüne benzerler.

Büyük hücreli lenfoma genellikle erişkinlerde görülen ve kötü prognozlu olan bir lenfomadır.

Skuamöz hücreli karsinom, kronik irritasyona sekonder gelişen yassı epitel kaynaklı bir malign tümördür.

3. sorunun açıklamasına bakınız.

8. Otuz dört yaşındaki erkek hasta, boyun bölgesinde ele gelen şişlik şikâyetiyle başvuruyor. On iki yıldır radyoloji teknisyenliği yaptığı öğrenilen hastaya total tiroidektomi yapılıyor. Hastanın tiroid nodülünün histolojisi, aşağıda verilmiştir.



Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2016 Orijinal)

A) Anaplastik karsinom
B) Papiller karsinom
C) Medüller karsinom
D) Foliküler karsinom
E) İnsüler karsinom

Doğru cevap: B

Tiroid ile ilgili histopatolojik bilgiyi içeren orta zorlukta bir tiroid kanseri sorusudur. Son yıllarda bu tarzda histopatolojik şekil ve özellik kurgusuyla değişik sorular sorulmaya başlanmıştır. Ama burada sadece şekli değil, sorunun metin kısmında verilenleri de iyi kullanmak gerekir.

Soru kökünde **radyasyon maruziyeti** olduğu anlaşılmakta, lenfatik metastazı seven, nükleer özellikleriyle tanısı konulan tümör **papiller karsinomdur.**

Foliküler karsinom, papillere göre daha **ileri yaşlarda ve kadınlarda daha sık** ortaya çıkar. **Endemik iyot eksikliği** olan bölgelerde görülme sıklığı artar. Papiller kanserden nükleus özelliklerinin olmamasıyla ayrılır.

Medüller karsinom, parafolliküler C hücrelerinden kaynaklanan **nöroendokrin tümörlerdir (Diğer tiroid tümörleri follikül epitelinden köken alır). MEN** ile birlikte olanlar **erken yaşlarda** ve **agresif** olurken, **sporadik** ve **ailevi olanlar ileri yaşlarda** olur. Morfolojide stromada **amiloid birikimi** olabilir **(prokalsitonin).**

Anaplastik karsinom, yaşlılarda ve **endemik guatr** bölgelerinde sık görülür. Dev hücreli (osteoklast benzeri), spindle hücreli (sarkoma benzer), miks tipleri vardır. Papiller yapılar izlenmez.

İnsüler karsinom, küçük folliküllerden oluşmuş, hücreleri papiller diferansiyasyon gösteren tiroid karsinomu alt tipidir. Alışılmış papiller tiroid karsinomu ile kıyaslandığında ortalama tanı yaşı daha ileri, tümör boyutu daha büyük, servikal lenf metastazları daha az, uzak metastazları daha fazladır.

3. sorunun açıklamasına bakınız.

9. Tiroidektomi materyalinde histopatolojik olarak papiller yapıları döşeyen hücrelerde buzlu cam görünümde nükleus, intranükleer inklüzyon ve yarıklanma saptanıyor.

Bu hasta için aşağıdaki en olası tanı ve patogenezinde rol oynayan genetik faktör eşleştirmelerinden hangisi doğrudur? (Nisan 2016 Orijinal)

A) Folliküler karsinom - RAS
B) Foliküler varyant papiller karsinom – p53
C) Foliküler karsinom – PTEN
D) Papiller karsinom – RET/PTC
E) Foliküler varyant papiller karsinom – Retinoblastom

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki tümör-etyoloji eşleştirmelerinden hangisi <u>doğrudur</u>?** (Nisan 2016 BENZERİ)
>
> A) Medüller tiroid karsinomu – myc onkogeni pozitifliği
> B) Papiller tiroid karsinomu – RET/PTC translokasyonu
> C) Foliküler karsinom- RET onkogeni pozitifliği
> D) Anaplastik kanser – KIT onkogeni pozitifliği
> E) Foliküler karsinom- HER2/Neu pozitifliği
>
> ***Doğru cevap: B***

Zor gibi görünmesine rağmen şıklar üzerinde biraz kafa yorunca rahatlıkla yapılabilecek etyoloji sorusudur.

Soruda tanımlanan buzlu cam tipi nükleus, intranükleer inklüzyonlar ve yarıklanma papiller karsinomun özelliği; bu yüzden kolay ancak papiller karsnomlarda RET mutasyonu değil RET/PTC translokasyonu saptanır.

Tiroid Kanserlerinin Genetik Patogenezi:

- **Papiller kanser:**
  - RET/PTC translokasyonu var.
  - BRAF mutasyonu metastaz ve kötü prognoz ile birliktedir. MAP kinaz yolağı bozuktur.
- **Foliküler kanser:**
  - RAS ve PI-3K/AKT mutasyonu sıktır. (Foliküler ve anaplastik kanserlerde var)
  - t (2;3) 1/2-1/3'ünde vardır.
  - Ayrıca PAX8: PPARG füzyon geni vardır.
- **Anaplastik kanser:**
  - RAS-PIK3CA, p53/beta catenin mutasyonu var.
- **Medüller kanser:**
  - RET mutasyonu sporadik (ailevi değil) 1/2 vakada var.
- **PTEN mutasyonu foliküler ve anaplastik kansere neden olur.**

myc onkogeni, nöroblastom, Burkitt gibi küçük yuvarlak mavi hücreli tümörlerde; **KIT onkogeni,** gastrointestinal stromal tümörlerde; **HER2/Neu onkogeni** ise meme ve over kanserlerinde görülür.

Tiroid kanserlerinde görülen genetik defektler

Papiller karsinom	Folliküler karsinom	Anaplastik karsinom	Medüller karsinom
RET/PTC translokasyonu	RAS mutasyonu	RAS mutasyonu	RET mutasyonu
BRAF mutasyonu	PI3K-AKT mutasyonu	PI3K-AKT mutasyonu	
MAP kinaz bozukluğu	t(2;3)	p53/beta-catenin mutasyonu	
	PAX8:PPARG füzyonu	PTEN mutasyonu	
	PTEN mutasyonu		

10. Psammoma cisimcikleri aşağıdaki tiroid kanserlerinden hangisinde görülür? (Nisan 92)

A) Anaplastik karsinom
B) Papiller karsinom
C) Medüller karsinom
D) Folliküler karsinom
E) Metastatik karsinom

Doğru cevap: B

Psammom cisimcikleri bazı over ve SSS tümörlerinde görülürdü. Hatırlayınız.

Psammom cisimleri görülen neoplaziler:

* Ovenin seröz papiller adenokarsinomu
* Meninjiyom
* Tiroid papiller karsinomu
* Prolaktinoma

Diğer tiroid kanserlerinde psammom cisimciği görülmez.

11. Psammoma cisimleri aşağıdaki tümörlerin hangisinde görülür? (Nisan 98)

A) Folliküler tiroid karsinomu
B) Tiroid medüller karsinom
C) Papiller tiroid karsinomu
D) Anaplastik tiroid karsinom
E) Metastatik karsinom

Doğru cevap: C

Psammom cisimcikleri bazı over ve SSS tümörlerinde görülürdü. Hatırlayınız.

10. sorunun açıklamasına bakınız.

12. Otuz yaşında bir bayan hastanın servikal lenf nodu biyopsisinde papiller yapılarla birlikte lameller kalsifikasyon izleniyor.

Bu kitlenin en olası primer odağı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2001)

A) Akciğer
B) Tiroid
C) Meme
D) Mide
E) Over

Doğru cevap: B

Aslında soru doğrudan papiller karsinoma yönlendirse de şıklara bakınca son derece genelleme yapılıp organ adı sorulmuş.

Papiller karsinom **en sık lenfojen** yolla yayılır ve bu yüzden komşu lenf düğümleri sık tutulur (% 50). **Bölgesel lenf bezi metastazı** prognozda çok önemli **değildir. Kalsifiye konsantrik lameller** yapı olan **psammom cisimcikleri** içerir.

Histopatolojide papiller çıkıntılar görüldüğünde diğer organlar ekarte edilebiliyor.

13. Özellikle iyot yetmezliği görülen bölgelerde daha sık ortaya çıkan tiroid tümörü tipi aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2004)

A) Papiller karsinom
B) Medüller karsinom
C) Foliküler karsinom
D) İndiferansiye karsinom
E) Malign lenfoma

Doğru cevap: C

Tiroid tümörlerinin etyolojisi çok sık sorulur. Özellikle iyot eksikliği-fazlalığı ikilemine düşmememiz gerekir.

İyot eksikliği olan bölgelerde iki tiroid tümörü sık görülür : **Foliküler ve anaplastik karsinomlar**

Foliküler Karsinom:

- Papillere göre daha **ileri yaşlarda** ve **kadınlarda** daha sık ortaya çıkar.
- **Endemik iyot eksikliği** olan bölgelerde görülme sıklığı artar.
- **Genetik:**
  - **RAS ve PI-3K/AKT** mutasyonu sıktır. (Foliküler ve anaplastik kanserlerde var)
  - **t (2;3)** hastaların 1/2-1/3 ünde vardır.
  - Ayrıca **PAX8: PPARG** füzyon geni vardır.
  - **PTEN** mutasyonu görülebilir.
- İçinde eozinofilik sitoplazmalı hücreler görülebilir (Hurtle-onkositik hücreler). Buna **hurtle hücreli varyant** denir.
- Papiller kanserden **nükleus özelliklerinin olmamasıyla** ayrılır.
- Genellikle soğuk ve soliter nodüllerdir. Nadiren hiperfonksiyone olabilirler.

- **Kan yoluyla akciğer, kemik ve karaciğere metastaz yapma eğilimindedirler. Bölgesel lenf nodu metastazı nadirdir.**
- Cerrahi tedavi uygulanır. Kötü prognozlu kabul edilir.
- **Cowden** sendromuna eşlik eden tiroid kanseridir.
- Tiroglobülin ile takip edilir.

İyottan zengin bölgelerde **papiller karsinom** daha sık görülür.

Medüller karsinom, RET onkogeni pozitiftir.

Lenfoma ise genellikle altta yatan bir otoimmün hastalığa sekonderdir.

14. PAX-8-PPARG translokasyonuna aşağıdaki tiroid karsinomlarının hangisinde daha sık rastlanır? (Nisan 2015 Orijinal)

A) Az diferansiye karsinom
B) Klasik papiller karsinom
C) Medüller karsinom
D) Foliküler karsinom
E) Anaplastik karsinom

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

RAS ve PI-3K/AKT 'de nokta mutasyon ile onkojen aktivasyonu aşağıdaki tiroid karsinomlarından hangisinde ön planda saptanması beklenir? (Nisan 2015 BENZERİ)

A) Anaplastik karsinom
B) Medüller karsinom
C) Papiller karsinom
D) Foliküler karsinom
E) Non-Hodgkin lenfoma

Doğru cevap: D

Tiroid kanserlerinin genlerini sorgulayan sorular son zamanlarda sıklaşmaya başladı. Dikkat!

Tiroid Kanserlerinin Genetik Patogenezi:

- **Papiller kanser:**
  - RET/PTC translokasyonu var.
  - BRAF mutasyonu metastaz ve kötü prognoz ile birliktedir. MAP kinaz yolağı bozuktur.
- **Foliküler kanser:**
  - RAS ve PI-3K/AKT mutasyonu sıktır. (Foliküler ve anaplastik kanserlerde var)
  - t (2;3) 1/2-1/3 ünde vardır.
  - Ayrıca PAX8: PPARG füzyon geni vardır.
- **Anaplastik kanser:**
  - RAS-PIK3CA, p53/beta catenin mutasyonu var.
- **Medüller kanser:**
  - RET mutasyonu sporadik (ailevi değil) 1/2 vakada var.
- **PTEN mutasyonu foliküler ve anaplastik kansere neden olur.**

15.Aşağıdaki belirtilen tiroid karsinomlarından hangisi, damar ve kapsül invazyonu göstermesiyle tanı alır? (Nisan 2016 Orijinal)

A) Papiller karsinom
B) Foliküler karsinom
C) Medüller karsinom
D) Az diferansiye karsinom
E) Anaplastik karsinom

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Tiroid foliküler karsinomu hangi özelliği ile foliküler adenomdan ayrılır? (Nisan 2016 BENZERİ)

A) Kapsül invazyonu
B) Papiller yapılar bulundurması
C) Buzlu cam nükleusu
D) Nükleer çentiklenme
E) Psammom cisimciği

Doğru cevap: A

Zor gibi görünse de sabredip şıkları sonuna kadar okuyunca aslında son 4 cümlenin papiller karsinoma ait olduğu ortaya çıkıyor.

Tiroit karsinomları içinde tanısal açıdan en çok zorlanılan tümörler foliküler karsinomlardır; çünkü **foliküler karsinom ve foliküler adenomun hücreleri aynı morfolojide**, ayırt edilemez benzerliktedirler, patoloji ancak tümör hücrelerinin **folikülün kapsül invazyonunu** veya **kapsül dışı damar invazyonunu** görerek tanı koyabilir.

Papiller karsinom nükleus özellikleriyle; buzlu cam tipi nükleus ile tanı alır.

Medüller karsinom nöroendokrin özellikleri ve stromasındaki amiloidi ile tanınır.

Az diferansiye ve anaplastik karsinom ise ileri derecede agresit; tanısal zorluk çıkarmayan tümörlerdir.

16. Tiroid parafoliküler C hücrelerinden köken alan tümör aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 93)

A) Folliküler karsinom **B)** Medüller karsinom
C) Papiller karsinom **D)** Anaplastik karsinom
E) Folliküler adenom

Doğru cevap: B

Medüller tiroid karsinomunun en sık sorulan özelliği hangi hücreden köken aldığıdır.

Medüller Karsinom:

- **Parafoliküler C hücrelerinden** kaynaklanan **nöroendokrin tümörlerdir**
- **RET mutasyonu** sporadik (ailevi değil) 1/2 vakada var.
- Normal **C hücreleri gibi kalsitonin salgılar**. Kalsitonin ölçümü teşhis ve postoperatif izlemede çok önemlidir.
- CEA (tamamına yakınında), somatostatin, VIP, serotonin de salgılayabilirler.

- **%70 sporadiktir. MEN IIa ya da IIb'nin de bir parçası olabilir.**
- **MEN ile birlikte olanlar erken yaşlarda ve agresif** olurken, sporadik ve ailevi olanlar ileri yaşlarda olur.
- Sporadik olanlar genellikle **tek** nodülken, ailevi olanlar **multifokaldir.**
- C-hücre hiperplazisi medüller kanser için predispozedir.
- **Morfoloji:**
  - Soliter ya da her iki lobu tutan multipl görünümde olabilirler.
  - Özellikle ailesel vakalar multisentriktir.
  - **Stromada amiloid birikimi olabilir (prokalsitonin).**
  - Ailevi vakalarda çevre tiroid dokusunda C hücre hiperplazisi görülür.
- **Klinik Özellikler:**
  - Boyun kitlesi ve bunun yarattığı etkilerle gelebilir.
  - **Salgılanan hormonun** yarattığı semptomlarda görülebilir.
  - Sporadik olanlar ve **MEN IIb ile ilgili olanlar (en agresif olanı)** daha agresif lezyonlardır ve **kan yolu ile metastaz yapma eğilimindedirler**. 5 yıllık yaşam %50'dir.
  - MEN ile ilişkisiz ailevi vakalar daha sessizdir.

Diğer tiroid tümörleri **folikül epitelinden köken** alır.

17. Parafolliküler C hücrelerinden gelişen tümör aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 95)

A) Papiller tiroid karsinomu
B) Foliküler tiroid karsinomu
C) Medüller tiroid karsinomu
D) Anaplastik tiroid karsinomu
E) Tiroid lenfoması

Doğru cevap: C

Medüller tiroid karsinomunun en sık sorulan özelliği hangi hücreden köken aldığıdır.

Tiroid lenfoması, otoimmün hastalık zemininde oluşan B lenfosit infiltrasypnundan köken alır.

16. sorunun açıklamasına bakınız.

18. Parafolliküler C hücrelerinden köken alan tiroid kanseri aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 97)

A) Folliküler karsinom
B) Papiller karsinom
C) Medüller karsinom
D) Anaplastik karsinom
E) Folliküler komponentli papiller karsinom

Doğru cevap: C

Medüller tiroid karsinomunun en sık sorulan özelliği hangi hücreden köken aldığıdır.

16. sorunun açıklamasına bakınız.

19. Medüller tiroid karsinomu aşağıdaki hücrelerden hangisinden köken alır? (Eylül 90)

A) Foliküler hücreler
B) C hücreleri
C) Hurthle hücreleri
D) G hücreleri
E) Fibroblastlar

Doğru cevap: B

Medüller tiroid karsinomunun en sık sorulan özelliği hangi hücreden köken aldığıdır.

16. sorunun açıklamasına bakınız.

20. Aşağıdaki tiroid kanserinin hangisinin ailesel kanserlerle yakından ilişkisi vardır?

A) Folliküler Tiroid karsinomu
B) Papiller Tiroid karsinomu
C) Medüller Tiroid karsinomu
D) Anaplastik Tiroid karsinomu
E) Tiroid adenomu

Doğru cevap: C

Genetik mutasyon ile ailevi geçişli kanserleri karıştırmayalım. Sonuçta edinsel gen mutasyonları ayrı, resesfi ya da dominant kalıtılan ailevi sendromlar ayrı.

Soruda bahsedilen ailesel kanser, **OD geçişli olan MEN sendromlarına eşlik eden medüller tiroid karsinomudur.**

Foliküler, papiller karsinomlarda genetik mutasyonlar görülebilir. Anaplastik karsinom ve tiroid adenomunda pek görülmez.

Medüller tiroid karsinomunda prognozun iyiden kötüye doğru sıralanışı:

- Familyal non MEN
- MEN II A
- Sporadik
- MEN II B

21. Aşağıdaki tümörlerden hangisinde nöro sekretuvar granüllerle birlikte stromal amiloid birikimi vardır? (Nisan 2001)

A) Papiller karsinom
B) Medüller karsinom
C) Foliküler karsinom
D) Epidermoid karsinom
E) Anaplastik karsinom

Doğru cevap: B

Medüller tiroid karsinomunun en sık sorulan parametrelerinden bir de amiloid depolanmasıdır.

Tiroidin medüller karsinomu, **parafoliküler C hücreleri**nden köken alır. APUD oma tümör şeklidir. **Kalsitonin** üreten bir tümördür. Histolojik olarak **amiloid içeren bir stroma** içerir (% 90).

Diğer tümörlerde stromal amiloid birikimi görülmez.

22. Aşağıdaki tiroid tümörlerinden hangisi stromada amiloid birikimi ve kalsitonin salgılanması ile karakterizedir? (Nisan 96)

A) Papiller karsinom **B)** Medüller karsinom
C) Folliküler karsinom **D)** Malign lenfoma
E) Hurtle hücreli karsinom

Doğru cevap: B

Medüller tiroid karsinomunun en sık sorulan parametrelerinden bir de amiloid depolanmasıdır.

Hurthle hücreli neoplaziler, onkositik metaplazi gösteren tiroid folikül hücrelerinden köken alırlar ve foliküler karsinomlar gibi değerlendirilirler. Kalsitonin üretimi ve stromasında amiloid bulunmaz.

21. sorunun açıklamasına bakınız

23. Aşağıdaki tiroid kanseri tiplerinden hangisi kalsitonin salgılar? (Nisan - 2004)

A) Papiller karsinom **B)** Medüller karsinom
C) Foliküler karsinom **D)** İndiferansiye karsinom
E) Skuamöz hücreli karsinom

Doğru cevap: B

Medüller tiroid karsinomunun en sık sorulan parametrelerinden bir de kalsitonin salgılamasıdır.

21. sorunun açıklamasına bakınız

Tüm tiroid tümörler immünhistokimyasal olarak tiroglobulin boyanır. Sadece medüller karsinom kalsitonin ve CEA boyanır.

24. Stromada amiloid birikmesine neden olan tümör aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 92)

A) Dermoid kist
B) Glioblastom
C) Tiroid medüller karsinom
D) Taşlı yüzük hücreli karsinom
E) Müsinöz meme kanseri

Doğru cevap: C

Medüller tiroid karsinomunun en sık sorulan parametrelerinden bir de amiloid depolanmasıdır.

Tiroid medüller karsinomu, parafolliküler C hücrelerinden köken alan bir neoplazmdır. **Kalsitonin** sekrete eder, stromada yoğun amiloid içerir.

Diğer şıklarda verilen tümörlerde amiloid birikimi saptanmaz.

** Amiloid içeren tümörler tiroid medüller kanseri, undiferansiye mide kanseri, prolaktinoma, insülinoma ve feokromasitomadır!

25. Aşağıdaki tiroid tümörlerinden hangisinin stromasında amiloid bulunur? (Nisan 2010)

A) Foliküler karsinom **B)** Papiller karsinom
C) Medüller karsinom **D)** Anaplastik karsinom
E) Hürthle hücreli karsinom

Doğru cevap: C

Defalarca sorulmuş bir eski TUS sorusu, hemde birebir aynı...

Hurthle hücreli karsinom, medüller karsinomun bir varyantıdır. Bu kanserler kapsüllü olmaları ve hematojen yayılım nedeni ile kötü prognozlu olma eğilimleri ile bilinirler.

21. sorunun açıklamasına bakınız.

26. Sağ tiroid lobunda soliter nodülü olan 40 yaşındaki kadın hastaya yapılan tiroidektomi sonrasında, mikroskobik incelemede infiltratif gelişim gösteren, stromasında amiloid birikimi ile karakterize tümör izlenmiştir. Tümör hücreleri poligonal nitelikte olup kalsitonin ile yapılan immünohistokimyasal boyamada pozitif reaksiyon saptanmıştır.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Aralık 2010)

A) Papiller karsinom **B)** Foliküler karsinom
C) Anaplastik karsinom **D)** Hürtle hücreli neoplazi
E) Medüller karsinom

Doğru cevap: E

Sorunun amacı tiroidde kalsitonin üreten hücrelerden çıkan medüller karsinomun sorgulanmasıdır.

Tiroid karsinomları içinde **parafoliküler C hücrelerinden** köken alan, **kalsitonin** üreten ve stromasında **amiloid** saptanan tümör medüller tiroid karsinomudur.

Papiller karsinom, tiroidin **en sık** saptanan karsinomudur. Tipik olarak tiroid folikül hücrelerinden köken alan papiller konfigürasyon oluşturan, **buzlu cam tipi nükleuslu** (ya da boş nükleuslu) tümör hücreleri ve **psammom cisimleri** ile karakterizedir.

Foliküler karsinom, folikül epitelinden kaynaklanan ikinci sıklıkta tiroid karsinomudur.Kalsitonin üretimi ve stromasında amiloid bulunmaz.

Anaplastik karsinom, sıklıkla anaplazi gösteren papiller ya da foliküler karsinomlardan köken alan agresif tümörlerdir. Kalsitonin üretimi ve stromasında amiloid bulunmaz.

Hurthle hücreli neoplaziler, onkositik metaplazi gösteren tiroid folikül hücrelerinden köken alırlar ve foliküler karsinomlar gibi değerlendirilirler. Kalsitonin üretimi ve stromasında amiloid bulunmaz.

"Tiroid karsinomlarının patogenezi" başlıklı tabloya bakınız.

Tiroid karsinomlarının patogenezi

Tiroid karsiomlarının oluşumunda MAP kinaz yolu ve PI-3K (fosfotidil inozitol-3-kinase) yolundaki patolojiler temel rol oynar

Papiller tiroid karsinomları;	Sıklıkla MAP kinaz yolağındaki aktivasyon başrolü oynar. Bunlar; • Tirozin kinaz reseptörleri RET (10q11) ve NTRK1 (nötroflik tirozin kinaz reseptör 1; 1q21); yeniden dizilimi RET/PTC translokasyonu %20-40 papiller tiroit karsinomunda saptanır • BRAF onkojen mutasyonudur. Papiller karsinomların 1/2 - 1/3 ünde izlenir; kötü prognoz bulgusudur. • RET/PTC translokasyonu ve BRAF nokta mutasyonu foliküler adenom ve karsinomlarda izlenmez.
Foliküler tiroid karsinomları;	Yaklaşık yarısında PI-3K/AKT sinyal yolağında mutasyon saptanır • RAS ve PIK3CA'da nokta mutasyon ile onkojen aktivasyonu • PTEN fonksiyon kaybı ile tümör süpressör gen inaktivasyonu • Foliküler karsinomların 1/2 - 1/3 ünde ise t(2;3) (q13;p25) translokasyonu ve PAX8-PPARγ1 füzyonu saptanmıştır. • PAX8/PPARG füzyon geni diğer tiroit karsinomlarında ise saptanmaz.
Anaplastik karsinomlar;	Papiller veya foliküler karsinomların dediferansiye formlarıdır • RAS veya PIK3CA mutasyonları sıklıkla saptanır • p53'ün nokta mutasyon nedenli inaktivasyonu sıktır ve agresif seyir ile ilişkilidir
Medüller tiroid karsinomları;	Parafoliküler C hücrelerden köken alır; MEN 2 hastalarında sıklıkla saptanır ve RET proonkojen mutasyonu ile karakterizedir. Bu mutasyon sporadik medüller karsinomların yaklaşık yarısında saptanır. RET/PTC translokasyonu medüller karsinomda saptanmaz

Tiroid Hastalıkları/Tümörler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **BRAF mutasyonun en sık gözlendiği tiroid tümörü...** Papiller tiroid karsinomu
2. **PTEN mutasyonun gözlendiği Cowden sendromunda en sık gözlenen tiroid tümörü...** Foliküler karsinom
3. **BRAF mutasyonunun sıklıkla tespit edildiği kötü prognozlu papiller karsinom subtipi...** Tall cell varyant ve kollumnar hücreli varyant
4. **Çernobil sonrası çocuklarda gözlenen papiller karsinom alt tipi...** Solid varyant
5. **Tiroid papiller kanserin çekirdek özellikleri...** Nükleusta grooving, buzlu cam nükleus (Orphan Annie nükleus), intranükleer inklüzyonlar, overlapping
6. **Familial adenomatöz polipozis ve Gardner sendromlarında görülme sıklığı artan APC mutasyonu izlenen papiller karsinom alt tipi...** Kribriform morüler varyant
7. **Çocukluk çağında gözlenen ,makroskopik nodül yapısı izlenmeyen, tümörde bol psammom cisimcikleri ve skuamöz metaplazi ve yaygın lenfosit infiltrasyonun gözlendiği, serolojik ve histomorfolojik olarak otoimmün tirioitler ile karışan papiller karsinom alt tipi...** Diffüz sklerozan varyant
8. **En sık görülen papiller kanser subtipi...**foliküler
9. **Tiroglobülin ve TTF-1 (Tiroid Transkripsiyon Faktör-1) bulunan tiroid kanserleri...** Foliküler ve papiller kanser
10. **Nöroendokrin kökenli tiroid tümörü...** Medüller karsinom
11. **Kalsitonin, CEA (karsinoembriyonik antijen), kromogranin A ve B, sinaptofi zin,nöron spesifik enolaz, TTF-1, progesteron reseptörü bulunan tiroid kanseri...**Medüller kanser
12. **Medüller karsinomda gözlenen amiloid proteini...** Prokalsitonin
13. **İnositol 3 P yolağının bozuk olduğu tiroid kanser...**Foliküler
14. **MAP kinaz yolağının bozuk olduğu tiroid kanseri...** Papiller
15. **Az differansiye ve anaplastik karsinomlarda gözlenen diğer iyi differansiye papiller tümörlerde mutasyonu beklenmeyen gen ...** p53
16. **En kötü prognozlu tiroid kanseri... Anaplastik**
17. **En agresiv medüller karsinom...** MEN2b ile ilişkili olanlar

PARATİROİD HASTALIKLARI

1. **Primer hiperparatiroidizmin en sık nedeni aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2002)

A) Paratiroid adenomu
B) Paratiroid hiperplazisi
C) Paratiroid kanseri
D) Ektopik parathormon salgılayan tümör
E) Kronik böbrek yetmezliği

Doğru cevap: A

Primer ve sekonder hiperparatiroidizm ile sık sık spot sorular sorulur.

1. Primer hiperparatiroidizm

- En çok **paratiroid adenomu**ndan kaynaklanır; vakaların küçük bir kısmı primer **paratiroid hiperplazisi**nden dolayı gelişir; karsinom nadir bir sebeptir.
- Daha az olarak **bronkojenik yassı hücreli karsinom** veya böbrek parankim karsinomu gibi **paratiroid dışı malign tümörlerde PTH benzeri hormon** üretimine bağlı olabilir.
- MEN tip I ve tip IIa'nın bir parçası olabilir.

A) Laboratuvar bulguları

- **Hiperkalsemi** ve **hiperkalsiüri**
- **Serum fosforunun azalması**, fosforun **tübüler geri emiliminde düşme ve serum alkalen fosfatazının yükselmesi**
- Serum **PTH'sının artışı**

B) Klinik özellikleri

- Osteoklastik rezorpsiyon sonucu kemikte kistik değişiklikleri ifade eden **osteitis fibroza sistika**; kemiğin **von Recklinghausen** hastalığı olarak da bilinir; rezorbe olan kemiğin yerini fibröz dokunun alması neoplastik olmayan tümör benzeri kitlelerin oluşumuna (**"brown tümör"**) yol açar.
- Çeşitli dokuları özellikle de böbrekleri etkileyen (**nefrokalsinozis**) metastatik kalsifikasyon.
- Sık bir komplikasyon olan **böbrek taşları**
- Peptik duedonal ülser; hiperkalsemi ülsere zemin hazırlar.
- Pankreatit

2. Sekonder hiperparatiroidizm

- Serum iyonize kalsiyum yoğunluğunun azalmasına cevap olarak dengeleyici **paratiroid hiperplazisidir.**
- **En sık kronik böbrek hastalığının hipokalsemisi**nden kaynaklanır. Böbrekte D vitamininin biyolojik olarak aktif 1,25 - (OH2)D3'e dönüştürülmesi bozulur ve kalsiyumun barsaktan emilimi de azalır; ayrıca böbrek hastalığında artan serum fosforu da serum kalsiyumunda azalmaya neden olur.
- **Serum kalsiyumunun azalması, serum fosforunun yükselmesi ve serum alkalen fosfatazının artışı, diffüz osteoklastik kemik hastalığı ve metastatik kalsifikasyonla karakterizedir. PTH artar.**

3. Tersiyer hiperparatiroidizm

- Hipokalseminin ve önceden mevcut sekonder hiperparatiroidizmin düzeltilmesine rağmen kalıcı olan **paratiroid hiperfonksiyonu**dur.
- Sıklıkla daha önce hiperplastik olan bir bezde adenom gelişiminden kaynaklanır.

Hipoparatiroidizm

- En çok tiroidektomi sırasında kaza ile cerrahi eksizyondan kaynaklanır.
- Nadir durumlarda **konjenital timik hipoplazi**ye **(Di George sendromu)** eşlik eder.
- Klinik olarak **nöromusküler uyarılabilirliğin artışı** ve **tetani** ile kendini gösteren şiddetli hipokalsemiyle karakterizedir.

Psödohipoparatiroidizm:

- PTH↑, Ca↓, P ↑
- Otozomal resesif bir hastalıktır.
- PTH'a karşı böbrek uç organ cevapsızlığı, dört ve beşinci metakarp ve metatarsların kısalığı, kısa boy, mental retardasyon ve diğer iskelet anomalileri ile karakterizedir.
- Paratiroidhormon fonksiyon bozukluğu olmaksızın benzer iskelet anomalileri **psödopsödoparatiroidizm** denilen nadir bir antiteyi tanımlar.

2. **Primer hiperparatiroidizmin en sık rastlanan nedeni aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2004)

A) Paratiroid kanserleri
B) Primer diffüz paratiroid hiperplazisi
C) Ektopik parathormon salınımı
D) Adenomlar
E) Poliglandular otoimmün hastalık

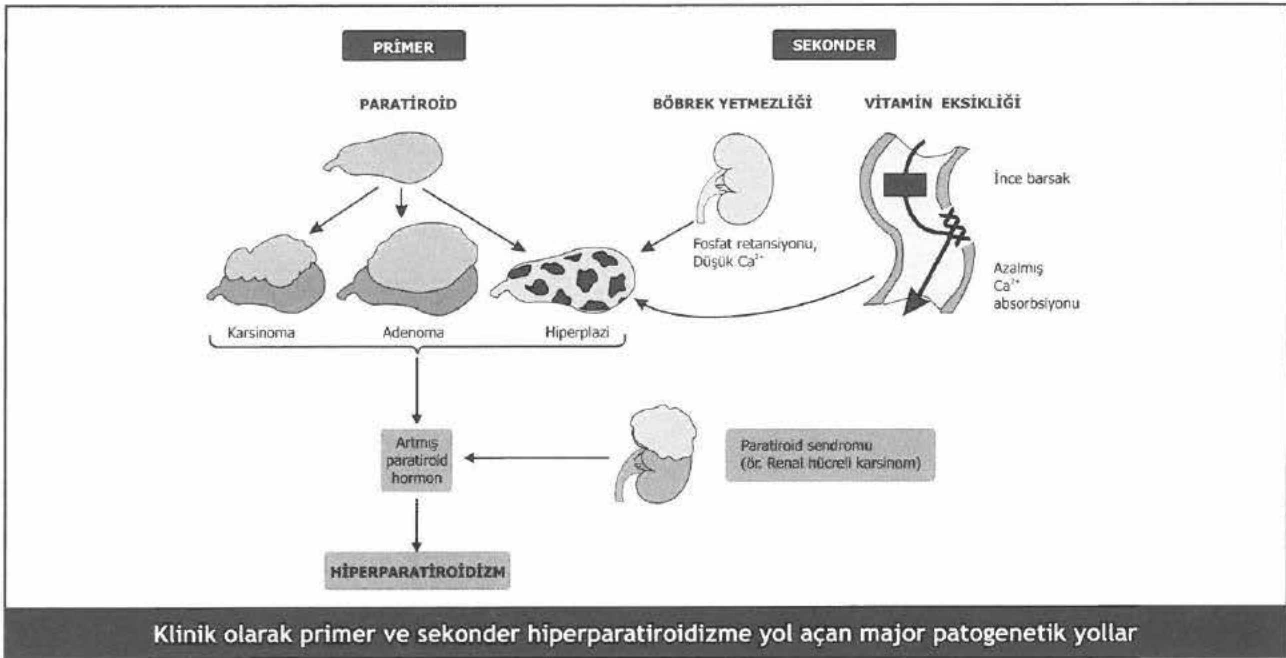
Doğru cevap: D

Primer ve sekonder hiperparatiroidizm ile sık sık spot sorular sorulur.

"Klinik olarak primer ve sekonder hiperparatiroidizme yol açan major patogenetik yollar" başlıklı şekile bakınız.

Paratiroid Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Tek paratiroid bezi büyük, diğerleri normal ise tanı...** adenom
2. **Dört paratiroid bezide büyük ise tanı...**hiperplazi
3. **Paratiroid karsinomunda en önemli tanı kriteri...** Lokal invazyon ve uzak organ metastazı



Klinik olarak primer ve sekonder hiperparatiroidizme yol açan major patogenetik yollar

MULTİPL ENDOKRİN NEOPLAZİ SENDROMLARI

1. Multiple endokrin neoplazi Tip I'de görülmeyen tablo aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 91)

A) Hiperparatiroidi B) Feokromasitoma
C) İnsülinoma D) Tiroid C hücre hiperplazi
E) Hipofiz adenomu

Doğru cevap: B

MEN sendromlarının en çok sorulan soru formatı MEN 1-2 ve 3'ün içeriklerini sorgulamaktır.

Feokromasitoma MEN IIA ve MEN IIB'de görülür.

MEN sendromlarının genel özellikleri:

- **OD geçer.**
- Bu sendromda ortaya çıkan tümörler daha **erken yaşlarda, multipl odaklı**, daha **agresif** tümörlerdir.
- **Senkron-metakron** tümör ve asemptomatik endokrin hiperplazi eşlik edebilir.
- MEN I'de **en sık paratiroid hiperplazisi** var. Pankreastan en sık PP salınır ama semtopmatik olanlarda gastrinoma-insülinoma sık. Pituiterde prolaktinoma sık.
- MEN-1'de ek olarak karsinoid tümörler, tiroid ve adrenokortikal adenomlar ve lipomlar genel popülasyona göre daha sıktır.
- MEN I'de **gastrinoma en sık duodenumda** ortaya çıkar.
- **MEN I'de pankreasta karsinom görülme** sıklığı daha yüksektir.
- MEN IIa' da **en sık tiroid medüller kanser** var.
- **MEN IIB'de feokromositoma görülme olasılığı MEN IIA'dakinden daha yüksektir.**
- MEN IIB'de görülen tiroid medüller kanseri MEN IIA'dakine göre daha kötü ve multifokaldir.
- **MEN IIB'de hiperparatiroidi olmadığına dikkat edin.**
- Familyal medüller tiroid kanser: MEN-2A varyantıdır. MEN-2 sendromundan daha ileri yaşlarda gelişir ve daha yavaş seyir gösterir. Ancak tiroid medüller kanserinin sıklıkla sporadik olduğu unutulmamalıdır.

Von Hippel Lindau'daki polisitemi daha çok renal hücreli kanserden değil de serebellar hemanjiyoblastomadan salgılanan eritropoetin sayesinde olur.

Multiple endokrin neoplazi (MEN) sendromları

	MEN I (Werner)	MEN 2A MEN II (Sipple)	MEN 2B (MEN 3)
Hipofiz	Adenomlar		
Paratiroid	Hiperplazi, Adenom	Hiperplazi	
Pankreas	Hiperplazi, Adenom, Karsinom		
Adrenal		Feokromasitoma	Feokromasitoma
Tiroid		C hücre hiperplazisi Medüller karsinom	C hücre hiperplazisi Medüller karsinom
			Mukokutanöz nöromalar Marfanoid görünüm
Gen lokusu	MEN-Menin	RET	RET

2. **Aşağıdaki ailesel sendromların hangisinde feokromositomalar görülmez?** (Eylül 2009)

A) MEN - 1
B) MEN - 2B
C) von Hippel - Lindau
D) von Recklinghausen
E) Sturge - Weber

Doğru cevap: A

MEN sendromlarının en çok sorulan soru formatı MEN 1-2 ve 3'ün içeriklerini sorgulamaktır.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Feokromositoma ile ilişkili sendromlar

Sendrom	Karakteristik Bulgular
Ailesel feokromasitoma	İlişkili başka patoloji yok, otozomal dominant, çocukta olur.
Nörofibromatozis	Santral ve/veya periferik nörofibromlar, cafe au lait lekeleri, schwannomlar, meningioma, feokromasitoma
MEN Tip 2 ve 3	Feokromasitoma, Medüller tiroid karsinomu, Paratiroid hiperplazisi veya adenomu Men 3 ' te ek olarak mukozal gangliomalar
Von hippel Lindau	Retinal ve serebellar hemanjiyoblastom, renal karsinom, % 10'unda feokromasitoma, anjiyomatozis, renal hepatik, pankreatik ve erkeklerde epididimal kistler
Sturge - Weber	Kavernöz hemanjiyomlar (5. kraniyal sinir trasesinde), feokromasitoma

3. **MEN Tip I'de bulunmayan komonent aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 96)

A) Hipofiz adenomu
B) Paratiroid adenomu
C) Pankreas adenomu
D) Feokromasitoma
E) Adrenal korteks hiperplazisi

Doğru cevap: D

MEN sendromlarının en çok sorulan soru formatı MEN 1-2 ve 3'ün içeriklerini sorgulamaktır.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

4. **Aşağıdakilerden hangisi Wermer sendromunun (multipl endokrin neoplazi tip 1) komponenti değildir?** (Nisan 2008)

A) Primer hiperparatiroidizm
B) Pitüiter adenomlar
C) Feokromositoma
D) Pankreas adacık adenomu
E) Adrenal kortikal hiperplazi

Doğru cevap: C

Bu soruda asıl irdelenen MEN I (Werner sendromu) komponentlerini bilip bilmediğiniz değil, Feokromasitomanın MEN II ve MEN III'ün komponenti olup, tiroid medüller karsinomu ile ve RET mutasyonuyla ortaya çıktığının bilmenizdir.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

5. **MEN II A'ya giren tiroid tümörü aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 87)

A) Tiroid papiller karsinom
B) Tiroid medüller karsinom
C) Tiroid anaplastik karsinom
D) Tiroid folliküler karsinom
E) Tiroid adenomu

Doğru cevap: B

Medüller tiroid karsinomunun ailevi kanser sendromlarına eşlik edebileceğini asla unutmayacağız.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

6. **Aşağıdakilerden hangisinin MEN Tip IIb'de görülmesi beklenmez?** (Nisan 94)

A) Marfanoid görünüm
B) Medüller tiroid karsinomu
C) Gastrinoma
D) Ganglionörom
E) Feokromasitoma

Doğru cevap: C

TUS GELECEĞİ BOYUNCA HEP GÜNCEL KALACAK BİR SORU!!!

MEN 2B'de klasik 3P lezyonu görülmez (Pankreas, paratiroid, pitüiter).

MEN IIB'ye (MEN III) mukozal nöroma sendromu da denilir. **Medüller tiroid karsinomu ve feokromasitoma** yanında dudak ve oral kavitede **nörom ve gangliyonörom, marfantoid yapı ve paratiroid hiperplazisi** görülür.

**MEN 1 de en sık komponent paratiroid lezyonlarıdır.

**MEN 1 de en sık görülen hipofiz tümörü prolaktinomadır.

**MEN 2a da en sık görülen komponent tiroid medüller kanseridir.

**En kötü prognozlu tiroid medüller kanseri MEN 2b dedir.

Multipl Endokrin Neoplazi Sendromları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **MEN sendromlarının genel özellikleri...** OD geçer, tümörler erken yaşlarda ortaya çıkar, multiple odaklıdır ve daha kötü prognozludur
2. **MEN1'de en sık hipfofiz adenomu...** prolaktinoma
3. **MEN1 de gözlenen gastrinoma en sık yerleşim yeri...** Duodenum
4. **MEN1'in en sık komponenti...** Paratiroid patolojisi
5. **MEN 2a-2b de olan, MEN 1'de olmayan genetik bozukluk...** RET



KADIN GENİTAL SİSTEM HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

VULVA HASTALIKLARI

1. Altmış beş yaşındaki kadında vulvada epitelde incelme, dermisde retelerde kısalma ve bağ dokusunda artış saptanıyor.

Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 93)

A) Kondyloma akuminata **B)** Liken skleroz
C) Molluscum kontagiosum **D)** Condyloma lata
E) Herpes simplex

Doğru cevap: B

Vulvanın nadiren sorulan hastalıklarından biri liken sklerozdur. Konu çok kısa olduğu için sorusu da son derece net ve kolaydır.

Liken skleroz (kronik atrofik vulvit):

- En sık **postmenopozal kadınlarda** görülür.
- Deride **parşömen görünümü** vardır.
- **Epidermiste incelme, sklerotik stroma ve dermiste inflamasyonla** karakterizedir.
- **Premalign bir lezyon değildir.** Ancak bu kişiler eğer semptomatikse skuamöz hücreli karsinom geliştirebilirler.
- **Histoloji:**
  - Epitel atrofisi, retelerde düzleşme
  - Dermiste fibrozis
  - Hafif pervasküler mononükleer infiltrat izlenir.

Kondiloma aküminata etkeni **HPV 6-11'dir.** Siğil benzeri papiller lezyondur.

Molluscum kontagiosum, pox virüsünün neden olduğu göbekli papüldür.

Kondiloma lata, etkeni sifilizdir.

Herpes simpleks, hücre nükleusunda mor renkli inklüzyonlara (Cowdry cisimciği) neden olur.

2. Elli yaşındaki kadın hastanın dış genital organ muayenesinde labiumlarının atrofik görünümde ve derisinin parşömen görünümünde olduğu saptanıyor. Alınan biyopside epidermiste incelme, dermal fibrozis ve lenfositik infiltrasyon tespit ediliyor.

Bu hastada, aşağıdaki hastalıklardan hangisi öncelikle düşünülmelidir? (Eylül 2015 Orijinal)

A) Kronik ekzema
B) Vulvar intraepitelyal hiperplazi
C) Skuamöz hiperplazi
D) Liken sklerozis
E) Psöriazis

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisi epitelde atrofi ve lenfositik infiltrasyon ile karakterize vulvar distrofi tipidir? (Eylül 2015 BENZERİ)

A) Bazal hücreli karsinom
B) Skuamöz hiperplazi
C) Psöriazis
D) Liken sklerozis
E) Skuamöz hücreli karsinom

Doğru cevap: D

Vulvanın nadiren sorulan hastalıklarından biri liken sklerozdur. Soruda epitel atrofisi ve lenfosittik infiltrasyonu görmek yeterli.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Sorudaki tanımlama **liken skleroza** ait. Eğer epitelde hiperplazi ve hiperkeratoz olsaydı tanı **skuamöz hiperplazi** olurdu.

Kronik ekzema: Egzamatöz dermatitin subgruplarındandır. Tip 4 hipersensitivite örnekleridir. Eritemli-skuamlı, sızıntılı papüloveziküler lezyonlardır. Akantozis,hiperkeratoz ve spongiozis izlenir. Ayrıca süpersifiyal perivasküler lenfosit infiltrasyonu, eozinofiller ve mononükleer infiltrat izlenebilir.

Vulvar intraepitelyal neoplazi: Displastik hücrelerin vulvar epitelde görülmesidir. HPV ile ilişkili olan ve kronik irritasyona bağlı ortaya çıkan tipleri vardır.

Psöriyazis: Vulvar lökoplakilerin ayırıcı tanısına girmektedir. Otoimmün olduğu düşünülen bir kronik inflamatuvar dermatozdur. Sıklıkla **dirsek, diz, skalp, lumbosakral bölge** ve **glans penis** tutulur. Tipik lezyon iyi sınırlı, pembe-salmon rengi olan ve üzerinde gevşek olarak tutunan beyaz-gümüş rengi kabuktan oluşur. Tırnaklar %30 oranında tutulur. Tüm vücudu tutarsa **eritroderma** denir. Biyopside **parakeratoz, suprapapiller epidermiste incelme, granüler tabakada kayıp** görülür. Nötrofiller spongiotik alanlarda (**spongiotik püstüller**) ve parakeratotik Str. corneumda (**Munro mikroabseleri**) görülür.

Bazal hücreli karsinom: Derinin en sık görülen primer malign tümörüdür. Özellikle güneş gören yerlerde meydana gelir. Palizadik dizilim karakteristiktir.

Skuamöz hücreli karsinom: Yassı epitel hücrelerinden oluşan malign bir tümördür. Sitokeratin ile pozitif boyanır.

3. **Kondiloma akuminatumda epidermal hücrelerde saptanan değişiklik aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2016 Orijinal)

   A) Poikilosit
   B) Molluscum cismi
   C) Koilosit
   D) Civatte hücresi
   E) Guarnieri hücresi

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Human papilloma virüs tarafından enfekte edilen hücrelerde aşağıdaki bulgulardan hangisi görülür?** (Eylül 2016 BENZERİ)
>
> A) Cowdry cisimciği
> B) Councilman cisimciği
> C) Civatte cisimciği
> D) Koilosit
> E) Reinke cisimciği
>
> ***Doğru cevap: D***

HPV lezyonları ile ilgili bilinmesi gereken patognomonik görüntülerden birini sorgulayan kolay bir kadın genital sistem sorusudur. Direkt bilgi sorusu gibi algılanmakla birlikte diğer seçeneklerin konuyla çok ilişkili olmadıklarını görüyoruz. Burada özellikle Koilosit-Poikilosit ayrımına dikkat etmek gerekir.

Kondiloma aküminata düşük onkojenik virüsler olan HPV tip 6 ve 11 tarafından oluşturulan siğil benzeri papiller lezyonlardır. HPV skuamöz hücrelerde çoğalabilir. HPV ile enfeksiyonun göstergesi **koilosittir**.

Koilosit, HPV ile enfekte, çevresinde şeffaf bir sitoplazma olan hiperkromatik çekirdeğe sahip hücredir.

Poikilosit, dolaşan kanda farklı şekillerde eritrosit bulunmasıdır, isim benzerliğinden çeldirici olarak seçeneklere konmuş.

Molluskum cismi, adı üstünde molluscum contagiosum enfeksiyonlarında görülür. Direkt kontakt ile bulaşan, **poxvirüslerin** neden olduğu, sık görülen self limited bir hastalıktır. Mikroskopide verrüköz epidermal hiperplazi ile patognomonik bulgu olan stratum granülosum veya stratum korneum da büyük eozinofilik sitoplazmik inklüzyonlar "molluskum cisimleri" izlenir.

Civatte cisimleri liken planus için karakteristik olsa da, bazal keratinositlerin hasarlandığı herhangi bir kronik dermatitte saptanabilir.

Guarnieri cisimciği, Poksvirüs ile enfekte hücrelerde oluşan inklüzyon cisimciğidir.

HSV, çekirdek içinde şeffaf halo ile çevrili mor renkli inklüzyon cismi yapar ve buna **Cowdry A** cismi denilir.

Councilman cisimciği, hepatositlerde viral hepatit nedeniyle meydana gelen apoptotik hücrenin adıdır.

Reinke kristalleri, Leydig hücreli tümörde görülen tanısal cisimciktir.

4. Genital bölgesinde veziküller bulunan 29 yaşındaki kadın hastadan alınan biyopsi örneğinde hücre nükleusları içinde mor inklüzyonlar izleniyor.

   Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2008)

   A) Sifiliz
   B) Sitomegalovirus enfeksiyonu
   C) Klamidya enfeksiyonu
   D) Genital herpes
   E) Mikoplazma enfeksiyonu

Doğru cevap: D

HSV'nin tanısal özelliklerini net bir şekilde vermiş bir soru. Özellikle "vezikül, intranükleer inklüzyon" çok önemli.

Hepimizin bildiği gibi **veziküller** **HSV**'nin elementer lezyonudur. HSV-1 bel üstü lezyonlardan sorumlu iken, HSV-2 bel altı lezyonlardan sorumludur. HSV çekirdek içinde şeffaf halo ile çevrili mor renkli inklüzyon cismi yapar ve buna **Cowdry A** cismi denilir.

Treponema pallidum, sifiliz etkenidir. Genital bölgede erken dönemde **şankr** yapar. Lezyonda bol **plazma hücresi** bulunması tipiktir.

CMV, hem **intranükleer** hem **intrasitoplazmik** inklüzyon cismi yapar.

Klamidya trachomatis, lenfogranüloma venerum etkenidir. Genital bölgede ülser yapar.Lezyonda granülomlar ve nötrofilik infiltrasyon görülmektedir. Ayrıca epitel sitoplazmalarında inklüzyon cisimleri yer alır.

Mikoplazma hominis, genital enfeksiyonlardan sorumludur, hastalık genellikle asemptomatiktir.

5. Genital bölgede ülsere lezyonu olan 35 yaşındaki kadın hastada inguinal lenfadenopati saptanıyor. Lenf nodülü biyopsisinde normal yapıyı ortadan kaldıran yıldızvari görünümünde süpüratif nekrotizan granülomatöz iltihap gözleniyor.

   Bu tablo için <u>en olası</u> etken aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2015 Orijinal)

   A) Brusella
   B) Mikobakteri
   C) Mikoplazma
   D) Riketsiya
   E) Klamidya

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Lenfogranüloma venerum etkeni aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2015 BENZERİ)
>
> A) Stafilokokkus aureus
> B) Streptokokkus viridans
> C) Herpes simpleks virus
> D) Human papilloma virüs
> E) Klamidya trachomatis
>
> ***Doğru cevap: E***

Klamidyanın genital sistemde yaptığı tipik hastalık olan Lenfogranüloma venerum ile ilgili detayları bilmemiz gerekir.

Lenfogranüloma venerum: C.trachomatis, L1,L2 ve L3 serotipleri ile oluşur. Lenfadenopati ve ülserlerle karakterize bir hastalıktır. **Genital papül** şeklinde başlar. Yaklaşık 6 hafta sonra hassas **ingüinal lenfadenopati** oluşur. Biyopside nötrofiller ile infiltre granülamatöz reaksiyon **(Stellat abse) ve nekroz görülür.** Klamidyal inklüzyonlar görülebilir.

C.trachomatis, dünyada en sık görülen seksüel geçişli hastalıktır

Brusella: Bruselloz etkenidir. Granülom yapabilir. Ancak genital bölgede ülser yapması pek beklenmez.

Mikobakteri: Birçok subtipi vardır. Granülomatöz reaksiyon yapabilir. TBC, kazeifiye granülomlarla seyreder. Ancak genital bölgede ülser yapması pek beklenmez.

Mikoplazma hominis: Vajinit, servisit, koryoamniyonit ve prematüre doğuma neden olabilir.

Riketsiya: Epidemik tifüs, çalılık tifüsü, kayalık dağlar benekli ateşi ve erlikyozis etkenidir. Ancak genital bölgede ülser yapması pek beklenmez.

Stafilokokus ve streptokokus etkenleri ciltte enfeksiyon yapabilseler de lenfadenopati ve granülomatöz inflmasyon beklenmez. Lezyonlarında bol polimorf hücreler görülür. **Stafilokok enfeksiyonlarında abse formasyonu görülür.** Streptokokus viridans ise endokardit yapabilir.

Herpes simpleks virüs: Genital bölgede veziküler lezyon yapar. Mikroskobide hücre içi intranükleer mor inklüzyon cisimcikleri görülür. Papillom etkeni değildir.

Hupan papilloma virüs: DNA virusudur. Enfekte ettiği hücrede şeffaf sitoplazmik bir halo ile çevrili koyu nükleuslu hücrelerin **(koilosit)** oluşumuna neden olur. Papillom etkenidir.

Vulva Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Meme Dışı Paget Hastalığı:**
   - Epitel içinde **tek tek dağılmış** ya da küçük gruplar oluşturan, **sitoplazmalarında PAS (+) mukopolisakkarid sekresyon** bulunan atipik tümöral hücreler izlenir.
   - Labia majörde **eritemli inflamatuvar görünümlü plak** şeklindedir.
   - **Dermatitle karışır.** Çoğunlukla sessiz seyreder.
   - Memede görülen Paget hastalığından farklı olarak **vulvadaki Paget hastalığının büyük çoğunluğunda altta invaziv kanser görülmez.**
   - Malign melanom ile hem histolojik hem de klinik olarak karışabilir.
2. **Bazaloid-siğilimsi tip vulva kanserinin özellikleri...** Orta yaş kadın, sigara içimi ile ilişkili, klasik VIN zemininde gelişim (klasik VIN bazofilik), multifokal, kötü diferansiye skuamöz hücreli kansere dönüşüm
3. **Keratinize tip vulva kanserinin özellikleri....** Diferansiye VİN zemininde gelişir (diferansiye VİN eozinofilik), unifokal, iyi diferansiye skuamöz hücreli kansere dönüşüm
4. **Papiller hidradenom memenin hangi lezyonu ile histopatolojik benzerlik gösterir.....** intraduktal papillom
5. **Vulvanın paget hastalığının patolojik boyanma özellikleri....** PAS(+), Mucicarmin (+), Alcian blue (+), Sitokeratin 7 (+)
6. **Vulvanın paget hastalığı ile malign melanomun ayırıcı tanısı....** Malign melanomda S 100 (+), sitokeratin (-), mukopolisakkarit yok

VAJİNA HASTALIKLARI

1. **Annesi DES kullanan çocukta <u>en sık</u> aşağıdakilerden hangisi görülür?** (Nisan 89)

A) Servikal displazi
B) Clear cell vajina karsinomu
C) Bothrioid sarkom
D) Over kisti
E) Vaginal adenozis

Doğru cevap: E

Nostaljik bir bilgi olan DES kullanımının etkilerini soran bir soru. bu özeelikiğnden başka sorulacak bir özelliği de yok.

Annesi **dietilstilbestrol (DES)** kullanan bir kız çocuğunda **en sık vajinal adneozis** görülür. bu kız çocuklarında menarş zamanında **vajinal şeffaf hücreli adenokarsinom** görülebilir.

Servikal displazi genellikle HPV ile ilişkilidir.

Botryoid sarkom, vajinada yerleşen embriyonel rabdomiyorsarkomdur.

Over kistinin DES ile ilişkisi yoktur.

2. **<u>En sık</u> görülen primer vajinal kanser tipi aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-92)

A) Anjiyosarkom
B) Leiyomiyosarkom
C) Adenokarsinom
D) Epidermoid karsinom
E) Bazal hücreli karsinom

Doğru cevap: D

Dikkat! Vajinanın primer kanserleri nadir, serviksten gelen metastaz daha sıktır. Soruda "primer" ifadesi olduğu için döşeyici epitelini akla getirmek yeterli.

Vajinanın primer karsinomları nadirdir. En sık vajen malignitesi **serviks kanser metastazıdır.**

Vajinanın primer kanserleri içinde en sık görülen **skuamöz hücreli karsinomudur** ve VIN zemininde gelişebilir ve hepsi **yüksek riskli HPV** ile ilişkilidir. Genelde **60 yaş üstü kadınlarda** görülür. Özellikle üst-posterior duvardan ortaya çıkar. Alt 2/3 maligniteler inguinal lenf nodlarına, diğerleri iliak lenf nodlarına metastaz yapar.

Anjiyosarkom ve leiyomiyosarkom vajinaya nadiren yerleşir.

Adenokarsinom, annesi DES kullanan kız çocuklarında menarş zamanı görülebilir.

Bazal hücreli karsinom, daha çok keratinize ve güneş gören deride ortaya çıkar, vajinada nadirdir.

Vajina Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Vajen primer kanserlerinin en sık lokalizasyonu**...üst posterior duvardan ortaya çıkar
2. **Annesi DES kullanan çocukta en sık görülen vajen malignitesi**....şeffaf hücreli kanser
3. **Çocukta en sık görülen vajen malignitesi**... embriyonel rabdomiyosarkom

SERVİKS HASTALIKLARI

1. Pap smear değerlendirilmesinde HPV değişiklikleri genellikle aşağıdaki lezyonlardan hangisi ile birlikte görülür? (Eylül 2005)

A) Karsinoma insitu
B) Endoservikal polip
C) Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon
D) İnvaziv skuamoz hücreli karsinom
E) Molluscum kontagiozum

Doğru cevap: C

HPV kadın genital sisteminin en büyük düşmanı olduğu için mutlaka tüm özelliklerini bilmemiz gerekiyor.

Kondiloma akuminata, HPV'nin en sık yaptığı genital lezyondur. Tanı koydurucu hücresi **koilosittir.** Bu enfeksiyon, **düşük derece skuamöz intraepitelyal lezyona (LSIL – CIN1)** karşılık gelir.

Karsinoma in situ, bazal membranı sağlam olan epitelin tam kat atipisidir.

Endoservikal polip, serviksin en sık görülen primer benign tümörüdür.

İnvazif skuamöz hücreli karsinom, serviksin en sık görülen primer malign melanomdur.

Molluscum kontagiozum, pox virüsü nedeniyle yapılan göbekli papüldür.

2. Pap smear incelemesinde insan papillomavirus etkisi rapor edilen kadın hastada, tedavi yapılmazsa aşağıdaki neoplazilerden hangisi gelişebilir? (Nisan 2007)

A) Endometriyal karsinom
B) Leiyomiyom
C) Servikal skuamöz hücreli karsinom
D) Overin seröz papiller karsinomu
E) Leiyomiyosarkom

Doğru cevap: C

HPV kadın genital sisteminin en büyük düşmanı olduğu için mutlaka tüm özelliklerini bilmemiz gerekiyor.

Pap smear incelenmesinde HPV enfeksiyonu **LSIL** diye tabir edilen **düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon** grubuna girer. Bu lezyon **serviksin skuamöz hücreli karsinomu** için predispozan bir lezyondur. Bu kanser serviksin **en sık görülen kanseri**dir ve serviksin **transformasyon zonundan** köken alır.

Endometriyal karsinom öncüsü endometriyal hiperplazidir.

Leiyomiyom ve leiyomiyosarkom, stromal tümörlerdir ve HPV ile ilişkisizdir.

Overin seröz papiller karsinomu, Çölomik epitelden köken alan, sık bir kanserdir. HPV ile ilişkisizdir.

3. Uterin servikste epitele sınırlı, morfolojik olarak nükleer atipi, disorganizasyon, polarite kaybı ve mitozla karakterize durum aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2016 Orijinal)

A) Adenokarsinom
B) Epitelyal atrofi
C) Servikal intraepitelyal neoplazi
D) İmmatür skuamöz metaplazi
E) Kronik servisit

Doğru cevap: C

Aslında tamamen temel patoloji sorusu gibi görünen bu soru serviks epitelinde çok sık gürüldüğü ve servikal skuamöz hücreli karsinomun en önemli öncü lezyonu olduğu için çık sık sorulur.

Nükleer atipi, disorganizasyon, polarite kaybı ve mitoz **displazi** bulgularıdır. Bu displazi bulgularının epitele sınırlı olmasına **intraepitelyal neoplazi** denir.

Vücudun tüm epitelyal bölgelerinde görülebilir. Servikste görülen tiplerine **servikal intraepitelyal neoplazi (CIN)** denir. Sözü edilen bu değişimler; hafif ve epitelin 1/3 alt kısmına sınırlı ise **"grade I displazi"**, 2/3 alt kısmı tuttuysa **"grade II displazi"**, epitelin tüm katmanlarını tuttuysa **"grade III displazi"** denir. Grade III displazi, ağır displazi hatta **"in situ karsinom"**dur.

Adenokarsinom servikste 2.sık görülen kanserdir ve epitele sınırlı değildir, bazal membran aşılmıştır.

Servikste epitelyal atrofi, hücre maddesinin ve organellerinin azalmasından dolayı hücre boyutunda görülen küçülme sonucu ortaya çıkar. Soruda verilen displastik bulgular atrofide beklenmez.

Skuamöz metaplazi, normal endoservikal kolumnar epitelin skuamöz epitele dönüşümünü tanımlar. Bu lezyon servikal intraepitelyal neoplazi öncülü olarak değerlendirilir ve çeldirici olarak seçeneklere yerleştirilmiştir.

Kronik servisit histopatolojisinde plazmosit, lenfoid folliküller gibi kronik inflamasyon bulguları saptanır, displazi bulguları beklenmez.

Anaplazi, hücresel diferansiyasyonun hiç olmadığı (kötü diferansiye) kanserler için kullanılır.

İnvazif karsinom, malign hücrelerin bazal membranı delerek submukozaya girdiği dönemdir.

Koristom, normal bir dokunun farklı bir organda organize kitle oluşturmasıdır.

Hamartom, bir dokuda bulunması gereken ögelerin disorganize ve kitle oluşturacak tarzda bulunmasıdır.

4. **Aşağıdakilerden hangisi servikal in situ karsinom için kesin tanı koydurucudur?** (Eylül 2003)

A) Schiller testi
B) Pap smear
C) İğne aspirasyonu
D) Biyopsi
E) HPV DNA tayini

Doğru cevap: D

Kesin tanı patoloğun işidir!!!

Servikal karsinomun insitu veya invazif olduğunu anlamak için yapılacak en güvenilir inceleme epitel, bazal tabaka ve daha alt dokuları gösterecek olan **biyopsidir.** İnvazyon derinliği ve bazal membranı aşıp aşmadığı ancak böyle anlaşılabilir.

Tüm tümörlerin kesin tanısı histopatoloji ile konur.

Schiller testi, serviks epitelinin Lugol mayi ile boyanması ile yapılır. Eğer mukozada doku değişiklikleri varsa portio'nun yassı epiteli veya serviksin, süindirik epitelinde glikojen azlığı varsa veya glikojen tamamen yok olmuşsa, bu saha iyodu almaz ve çevresin© nazaran keskin kenarlı ve açık renkte bir saha meydana çıkar. Bu görünüme iyod negatif veya Schüler pozitif denir. Bu gibi bölgeler **kanser yönünden şüpheli olarak kabul edilir** ve bu bölgeler kolposkopik, smear, hatta biyopsiye tabi tutularak tetkike alınır.

Pap smear, serviks epitelinden alınan sürüntüdür ve şüpheli durumlarda biyopsi yapılır.

İğne aspirasyonu, basit, ucuz ve güvenilirliği yüksek olsa da biyopsi kadar değildir.

HPV DNA testi, sadece HPV enfeksiyonunda pozitiftir, diğer kanser etyolojilerini göstermez.

5. **Otuzbeş yaşında, servikovaginal yaymada, hiperkromatik düzensiz nükleus, belirgin nükleolus ve eozinofilik sitoplazmaya sahip hücreler görülen kadında aşağıdakilerden hangisi düşünülür?** (Nisan 93)

A) Herpetik enfeksiyon
B) Menopoz
C) Serviks adenokarsinomu
D) Servisit
E) Serviks skuamöz hücreli karsinomu

Doğru cevap: E

Serviks kanserlerinden çok soru çıkar, bütün özelliklerini bilmemiz gerekir.

Serviks skuamöz hücreli karsinomunda smear çok yararlı bir metoddur. Olayı çok erken evrede yakalamaya yardımcı olduğu için belirli yaşın üzerindeki her kadına belirli aralarla **smear testi** yapılmalıdır. Sorudaki bulgular skuamöz hücreli karsinom için malignite kriteridir.

İnvazif serviks karsinomu:

- **En sık transformasyon zonundan çıkar.**
- İnvaziv kanser için belirgin risk faktörleri:
  - **HPV enfeksiyonu 16-18 (en önemli)**
  - **Erken yaşta seksüel ilişki**
  - **Fazla partner**
  - **Çok sayıda partnerle ilişki kurmuş erkek partner**
  - Düşük sosyoekonomik düzey
  - Multipl gebelik
  - Sigara
  - İmmünsüresyon
  - Bazı HLA tipleri
  - OKS kullanımı
  - Alkol
  - **En sık ve en önemli neden HPV 16'dır.** Bu penis, vulva, vajen, serviks, orofarenks, tonsiller kansere de neden olabilir.
- HPV matür skuamöz hücreleri enfekte edemez. Zedelenme olması gerekir.
- Ama çoğalma ve sitopatik etki (koilosit) matür skuamöz hücrelerde olur.
- Ayrıca HPV servikal mukozada bulunan glandüler hücreler ve nöroendokrin hücreleri de enfekte edebilir. Bu yüzden adenokanser, adenoskuamöz kanser-nöroendokrin kansere neden olabilir.
- Ki-67 ve p16 immün histokimyasal olarak boyanabilir. Ki-67 hücre proliferasyon markırıdır ve normal skuamöz epitelde sadece bazal tabakada çoğalma olduğu için burası boyanır. Ancak HSİL'de tam kat boyanma izlenir.
- P16 CDK inhibitörüdür. HPV ile çoğalan hücreleri durdurmak için artar. Bu yüzden HPV ile enfekte olan ve çoğalan hücrelerde Ki-67, p16 boyanması artar.
- Serviks kanseri **en sık skuamo-kolumnar bileşkeden** başlar.
- Kanserin ortalama görülme **yaşı 45'tir.**
- **Patolojik tipleri:**
  - **Skuamöz hücreli kanser (en sık)**
    - Keratinize
    - Non-keratinize
  - **Adenokanser (2. sık)**
  - Adenoskuamöz kanser
  - **Nöroendokrin kanser** (akciğerin küçük hücreli kanserine benzer) (çok kötü prognoz)

- İlerlemiş serviks kanserleri yumuşak dokulara (paraservikal dokular, mesane, ureter, rektum ve vajina) direkt yayılım yapabilir. Lokal ve uzak lenf nodları da tutulmuş olabilir. Uzak metastazlar karaciğer, akciğer, kemik iliği ve diğer bölgelerde görülebilir.

Herpetik enfeksiyonda inklüzyon cisimciği görülür.

Menopozda parabazal hücreler hakimdir ve süperfisyel hücreler ekzojen ilaç verilmiyorsa görülmez.

Serviks adenokarsinomu 2. en sık görülen primer malign tümördür.

Servisit, serviksin inflamasyonudur.

6. **Serviks karsinomunun en sık görülen tipi aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2002)

A) Yassı hücreli karsinom
B) Adenokarsinom
C) Adenoskuamöz karsinom
D) Berrak hücreli karsinom
E) İndiferansiye karsinom

Doğru cevap: A

Serviks kanserlerinden çok soru çıkar, bütün özelliklerini bilmemiz gerekir.

Servikste gelişen kanserlerin % 85-90'ı **skuamöz hücreli karsinom** olup, CIN perkürsör lezyonlarından köken alırlar.

Serviks karsinomları, değişen ayrımlaşma derecelerinde görülebilen tipik **skuamöz hücreli karsinom** histolojisindedir. Geriye kalan küçük bir bölümü ise **endoservikal** bezlerden kaynaklanan **adenokarsinomlar** ya da yassı epitel adaları ve bez yapılarının karışımını içeren **adenoskuamöz karsinomlar** biçimindedir.

5. sorunun açıklamasına bakınız.

Serviks Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Servikste çilek görünümüne neden olan enfeksiyon**.... Trikomonas
2. **Serviks biyopsisinde lenfoid folikül görülmesi durumunda en olası etyolojik ajan**...klamidya
3. **Servikal glandların ağzının tıkanması ile oluşan kist**...Nabothi kisti
4. **Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSİL) ne anlama gelir**.... CIN I-HPV enfeksiyonu
5. **Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSİL) ne anlama gelir**.... CIN II-CIN III
6. **Serviks kanseri en sık nereden başlar**... skuamokolumnar bileşke
7. **2. sık görülen serviks kanseri**......adenokanser
8. **En kötü prognozlu serviks kanseri**...nöroendokrin kanser
9. **HPV'nin enfekte ettiği hücreler**... Skuamöz hücrelerin bazal tabakası (immatür skuamöz hücreler)
10. **HPV'nin çoğaldığı skuamöz hücreler**... Matür skuamöz hücreler

UTERUS HASTALIKLARI

1. **Disfonksiyonel uterus kanamasının en sık nedeni aşağıdakilerden hangisidir?** (Mayıs 2011)

A) Endometrial polip
B) Adenomiyozis
C) Kronik endometrit
D) Anovulatuvar siklus
E) Endometriyal hiperplazi

Doğru cevap: D

Disfonksiyonel uterin kanama herhangi bir organik neden olmadan meydana gelen kanamalara verilen isimdir. Aslında tanımı bilen soruyu yapar.

Bu tip kanamaların **en sık nedeni anovulatuvar siklustur**. **Anovulatuvar siklus**un genellikle nedeni bilinmez. Ancak tiroid, adrenal bez, hipofiz hastalıkları, polikistik over sendromu, obesite, malnutrisyon vb. buna neden olabilir.

Disfonksiyonel uterin kanamanın diğer önemli nedenleri **luteal faz yetmezliği ve oral kontraseptif kullanılmasıdır.**

Diğer şıklarda verilen hastalıklar organik lezyona bağlı kanamalara neden olur.

- **Tanıda plazma hücrelerin kullanıldığı 2 hastalık...** Sifiliz, Kronik endometrit
- **Kronik endometritin en sık nedeni...** RİA; tanı için endometriyumda plazma hücresi görülmeli

Uterus Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Endometriyozis teorileri**...... Regürjitasyon teorisi, metaplastik teori, vasküler ya da lenfatik yayım teorisi (benign metastaz teorisi), ekstrauterin stem/progenitör hücre teorisi
2. **Menstureal siklus proliferatif faz histopatolojisi**... Glandlar düz, tübüler yapılar psödostrafiye kolumnar epitel ile döşelidir. Çok sayıda mitoz (+), mukus sekresyonu ve vakuol yoktur. Endometriyal stroma kalın, iğsi hücreler ve dar sitoplamalı hücreler (+).
3. **Menstureal siklus sekretuar faz histopatolojisi**... İlk subnükleer vakuolizasyon olur (ovülasyonu gösterir). Glandlar dilatedir. Stromada ilk günler mitoz durur. 21-22. günlerde spiral arteriyoller belirir. 3. haftada sekretuvar aktivite maksimumdur. 23-24. günlerde stromal hücreler hipertrofiye gider, sitoplazmik eozinofili olur (predesidual değişiklikler) ve yeniden stromal mitoz başlar. 24-28. Günlerde yaygın nötrofil ve arada lenfosit infiltrasyonu başlar.

UTERUSUN TÜMÖRLERİ

1. **Endometriyal kanser sıklığı aşağıdaki hastalıkların hangisinde artar?** (Nisan 97)

A) Endometriyozis B) Luteal faz yetmezliği
C) Adenomiyozis D) Anovulatuvar siklus
E) Korpus luteum persistansı

Doğru cevap: D

Endometriyal kanser, etyolojiden morfolojiye, kliniğe kadar tüm özellikleriyle sorulur.

Anovülatuvar siklus, **endometriyal hiperplaziye** yol açtığı için kanser insidansını artırır.

Endometriyum kanseri, infertil kadınlarda daha sıktır. Bu da **ovülasyon yetmezliği, anovulatuvar siklus** ve postovulatuvar progesteron ile dengelenmemiş **uzamış östrojen stimülasyonu** ile ilişkilidir.

Endometriyal hiperplazi nedenleri:

- Persistan anovulatuvar siklus
- Polikistik over sendromu (Stein-Leventhal Sendromu)
- Granüloza hücreli over tümörü
- Aşırı overyal kortikal fonksiyon (kortikal stromal hiperplazi)
- Uzun süre östrojen etkisine maruz kalmak (östrojen replasman tedavisi, infertilite, erken menarş, geç menapoz, doğum yapmamak)
- DM-HT-Obezite

Endometriyozis, endometriyum dokusunun endometriyum dışında başka bir organda olmasına verilen isimdir. Endometriyal kanser insidansını artırmaz.

Luteal faz yetmezliği, disfonksiyonel uterus kanaması yapar, kanser insidansını artırmaz.

Adenomiyozis, miyometriyum içinde endometriyal stroma ve gland bulunmasıdır. Kanser insidansını artırmaz.

2. **Uterus dokusunda görülen prekanseröz lezyon aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 95)

A) Kronik endometrit B) Kompleks hiperplazi
C) Adenomiyozis D) Endometriyal polip
E) Endometriyozis

Doğru cevap: B

Endometriyal kanser etyolojisi çok önemli bir konudur, detaylarını bilmek gerekir.

Endometriyal hiperplazi endometriyum kanserinin en önemli öncü lezyonudur. **Östrojenin kısmi ve uzun süren yüksekliği ile** oluşur. Basit, kompleks ve atipik morfolojilerde olabilirler. Östrojene maruz kalma süresine göre bu üçünden biri görülebilir. Gland-stroma oranı artmıştır. PTEN geni mutasyonu buna neden olabilir.

- **Basit hiperplazi:** Prolifere, sıklaşmış, bazıları kistik dilate glandlardan oluşur. Glandlar arasında belli bir miktar stroma vardır. Karsinoma dönüşme riski **en az olan** bu gruptur.
- **Kompleks hiperplazi:** Arada çok minimal bir stroma bırakarak sırt sırta veren dallanmış düzensiz glandlardan oluşur. **Malignite riski daha yüksektir.**
- **Atipik hiperplazi:** Basit ya da kompleks hiperplazide, **hücrelerde atipi izlenmesidir.**

Kronik endometrit, tüberküloz, doğrum sonrası plesental dokunun kalması, RIA kullanımı gibi sebeplere bağlı gelişebilir, plazmosit hücrei görülerek tanı konur.

Adenomiyozis, miyometriyum içinde endometriyal stroma ve gland bulunmasıdır. Kanser insidansını artırmaz.

Endometriyal polip, endometriyumun en sık görülen benign tümörüdür, premalign değildir.

Endometriyozis, endometriyum dokusunun endometriyum dışında başka bir organda olmasına verilen isimdir. Endometriyal kanser insidansını artırmaz.

En fazla risk kompleks glandüler atipisi olan hiperplazide görülür.

3. Altmış yaşındaki obez kadın hasta 5 aydır süren vajinal kanama nedeniyle başvuruyor. Öyküsünden hipertansiyon, diabet ve menstüral siklus düzensizliklerinin olduğu öğreniliyor. Endometriyal biyopside atipik endometriyal hiperplazi alanları ve malign epitelyal tümör saptanıyor.

Bu hastada saptanan malign tümörünün aşağıdakilerden hangisi olduğu <u>öncelikle</u> düşünülmelidir? (Eylül 2014 Orijinal)

A) Endometrioid karsinom
B) Seröz karsinom
C) Malign mikst müllerian tümör
D) Skuamöz hücreli karsinom
E) Şeffaf hücreli karsinom

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **<u>En iyi</u> prognozlu endometriyum kanseri aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2014 BENZERİ)
>
> A) Endometrioid karsinom
> B) Leiyomiyosarkom
> C) Adenosarkom
> D) Skuamöz hücreli karsinom
> E) Endometriyal stromal sarkom
>
> *Doğru cevap: A*

Endometriyum kanserinin yeni sınıflaması çok önemli bir konudur, detaylarını bilmemiz gerekir.

Endometriyum Kanserinin Özellikleri

Özellik	Tip 1	Tip 2
Yaş	55-65	65-75
Klinik Özellik	Karşılanmamış östrojen Obesite Hipertansiyon Diyabet	Atrofi İnce, zayıf fizik
Morfoloji	Endometrioid	Seröz Şeffaf hücreli Miks müllerian tümör
Prekürsör	Hiperplazi	Seröz endometriyal intraepitelyal kanser
Mutasyona uğrayan genler	PTEN ARID1A (kromatin regülatörü) PIK3CA KRAS FGF2 (büyüme faktörü) MSI CTNNB1 (WNT sinyal yolu) TP53	TP53 Anöploidi PIK3CA FBXW7 (myc, siklin E regülatörü) CHD4 (kromatin regülatörü) PPP2R1A
Klinik Davranış	Masum Lenfatik yayılım	Agresif İntraperitoneal ve lenfatik yayılım

Endometriyal karsinom, kadın genitalinin **en sık invaziv kanseridir.** Postmenopozal kadında lökore ve kanama ile başlar. Risk faktörleri endometriyal hiperplazi ile aynıdır. 55-65 yaş arası pik yapar.

Hiperöstrojenizm nedeniyle gelişen Tip 1 endometriyum kanseri **iyi diferansiye ve iyi prognozlu** olma eğilimindedir. Meme kanserli bir hastada endometriyum kanseri görülme riski yükselir ve bunun tersi de doğrudur (östrojen ortak risk faktörü olduğu için).

Östrojenle ilişkisi görülmeyen tümörler **daha geç yaşlarda kötü diferansiye ve kötü prognozlu** olma eğilimindedir.

En iyi prognozlu endometriyum kanseri **endometrioid kanserdir.** En sık ilişkili olduğu gen metasyonu **PTEN** tümör süpresör gen mutasyonudur. Bu gen mutasyonunda tip 1 endometrioid karsinoma **Cowden** polipozis sendromu, foliküler tiroid karsinomu ve meme kanseri eşlik edebilir.

Seröz ve şeffaf hücreli karsinomlar ve Malign mikst Müllerian tümör, Tip 2 endometriyum kanserinin alt tipleridir ve kötü prognozludur.

Skuamöz hücreli karsinom, endometriyumda sık görülmez.

Leiyomiyosarkom, 40-60 yaş arası görülebilir. Tanıda **nekroz, mitoz ve atipi** kriterleri görülmelidir.

Adenosarkom, malign stroma ile benign ancak anormal şekilli endometriyal glandların birlikteliğidir. İleri yaşta görülür.

Endometriyal stromal sarkom, t (7;17) ile karakterize nadir bir tümördür.

4.

I. Şeffaf hücre morfolojisi
II. Hiperplazi zemininde gelişme
III. PTEN mutasyonu

Yukarıdakilerden hangileri tip 1 endometriyum kanserinin özelliklerindendir? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Yalnız II
B) Yalnız III
C) I ve II
D) I ve III
E) II ve III

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdakilerden hangisi Tip 1 endometriyum kanseri için <u>yanlıştır</u>?** (Nisan 2017 BENZERİ)
>
> A) Tip 2 kanserlere göre daha erken yaşlarda görülür.
> B) Hiperöstrojenizm nedeniyle meydana gelir
> C) Endometriyoid karsinom tipini içerir
> D) En sık P53 gen mutasyonu içerir
> E) Tip 2 kanserlere göre daha iyi prognozludur.
>
> ***Doğru cevap: D***

Her zaman olduğu gibi TUS'ta güncel bilgiler sorulmakta. Beklenen bir endometriyum karsinomu güncel yaklaşım sorusu ve yeni bilgiyi bilip bilmediğimizi ölçen bir soru.

p53 mutasyonu **Tip 2 Endometriyum kanserinde** görülen bir bulgudur, **Tip 1 endometriyum kanserlerinde** sıklıkla **PTEN** mutasyonu görülür.

3. sorunun açıklamasına bakınız.

5. Altmış yaşında, diyabetik, obez ve hipertansif kadın hasta, vajinal kanama yakınmasıyla başvuruyor. Hastadan tanı amaçlı alınan probe küretaj sonucu endometrioid tip adenokanser olarak raporlanıyor.

Aşağıdaki mutasyonlardan hangisinin bu karsinoma yol açması diğerlerine göre daha olasıdır? (Şubat 2018 Orijinal)

A) PTEN
B) BRAF
C) CHD4
D) FBXW7
E) BRCA1

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Endometriyal atrofi zemininde gelişen endometriyum kanserinin özellikleri ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>?** (Şubat 2018 BENZERİ)
>
> A) PTEN gen mutasyonu saptanır
> B) 65-75 yaş aralığında görülür
> C) Prekürsör lezyon endometriyal intraepitelyal kanserdir
> D) Klinik olarak agresif seyirlidir
> E) En sık görülen subtipi seröz papiller kanserdir
>
> ***Doğru cevap: A***

Tip 1 ve tip 2 endometriyum kanserinin klinikopatolojik yönden birbirinden ayrılan birçok yönü olmakla birlikte moleküler analizlerde PTEN gen mutasyonu tip 1 endometriyum kanserinde görülür.

3. sorunun açıklamasına bakınız.

BRAF mutasyonu: Malign melanom, langerhans hücreli histiyositoz, tiroid papiller kanseri, kolon adenokanseri, seröz over kanserleri

BRCA1: Meme, over kanseri.

6. Otuz beş yaşında kadın hastada uterus kubbesinde sert nodül palpe ediliyor. Yıllar içinde yavaş büyüyen kitlenin histolojik olarak birbirini çaprazlayan iğsi hücrelerden oluştuğu görülüyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2010)

A) Hematom
B) Leiyomiyom
C) Karsinosarkom
D) Stromal tümör
E) Adenokarsinom

Doğru cevap: B

İlk bakışta zor gibi görünen bir soru olsa da sorunun can alıcı noktası "iğsi" kelimesi....

"**İğsi hücre**" ifadesi **stromal (mezenşimal)** tümörlerde ya da **schwannom** gibi periferik sinir kılıfı tümörlerinde geçebilecek bir anahtar kelimedir. Bu tip tümörlerde, bu tip hücreler görülür. Mevcut şıklar içinde hem tümörün yavaş büyüdüğü söylendiği, hem de "en olası" tanı sorulduğu için cevap **"leiyomiyom"**olacaktır.

Leiyomiyom:

- Miyometriyum **düz kaslarının benign tümörü leiyomiyom**, malign tümörleri leiyomiyosarkomdur.
- Leiyomiyomlar kadınların **en sık görülen benign tümörüdür.**
- Genetik faktörler etkilidir **(t(12;14), del (7)).** Uterin leiyomiyomların çoğunda MED12 gen mutasyonu bulunmaktadır.
- **Östrojen** miyomların büyümelerini stimüle eder. Menopozdan sonra küçülürler.
- Makroskopik olarak iyi sınırlı, gri-beyaz, **girdapvari çizgilenmeler içeren** nodüler bir yapısı vardır.
- Benign metastaz yapan miyom **en çok akciğere metastaz** yapar. Diğer bir varyantı dissemine peritoneal leiyomiyomatozis peritonda multipl odak yapmasıdır.
- **Submukozal, intramural (en sık) ya da subserozal olabilirler.**
- Büyük tümörlerde iskemik nekroz, hemoraji, kistik dejenerasyon olabilir.
- En sık hiyalen değişiklik, menopozda kalsifiye değişiklik, gebelikte kırmızı (karnöz) değişiklik görülür.
- **Histolojik olarak girdaplar yapan yoğun düz kas hücrelerinden oluşurlar.**

Taze bir **hematom**da kan elemanları dışında başka bir hücre beklenmez. Bunlar sonradan organize olsalar da büyümeleri beklenmez.

Karsinosarkomda iğsi hücreler vardır ama yanında karsinomatöz görünümlü alanlar da vardır. Dahası yaşlı hastalarda görülen, az görülen ve agresif gidişli bir tümördür.

Adenokarsinom, zaten karsinomdur ve "iğsi hücreli" görünüm vermez.

Stromal tümör ifadesi ise çok daha muğlak ve genel bir ifade olup, sorumuzda "leiyomiyom" cevabını verebileceğimiz yeterince ipucu vardır.

7. **Leiyomiyom ile leiyomiyosarkom ayrımında aşağıdaki parametreleriden hangisi gereksizdir?** (Eylül 2000)

A) Mitoz sayısı
B) Nekroz
C) Atipi
D) Hiperkromazi
E) İğsi hücre varlığı

Doğru cevap: E

Leiyomiyom ve leiyomiyosarkom ayrımında kullanılan kriterler hep tartışma monusu olmuştur. En son güncel bilgi mitoz, nekroz ve atipinin görülmesidir.

Leiyomiyosarkom diyebilmek için kriterler **mitoz, koagülasyon nekrozu ve atipi** olmalıdır. **Hiperkromazi,** atipik hücrelerin çekirdeklerinde görülen bir bulgudur.

İğsi hücre varlığı miyom-sarkom ayrımını yaptırmaz.

Uterusun Tümörleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. Endometriyal hiperplazi ve bunu izleyen endometriyum kanserinde son bilgilere göre **"PTEN tümör supresör geninin"** anahtar rol oynadığı anlaşılmıştır. PTEN geninin delesyonu ve inaktivasyonu premalign endometriyal hiperplazilerin % 63'de, endometriyal kanserlerin % 60-80'de gösterilmiştir.
2. PTEN tümör supresser geni 10q23 lokalizedir. PI-3 kinaz sinyal iletiminde fonksiyon gören bir fosfatazdır. Ayrıca prostat Ca'da inaktivasyonu gösterilmiştir.
3. Karşılanmamış östrojen normalde endometriyal bezlerde PTEN protein ürünlerini arttırır. Proliferatif faz boyunca artar, fakat sekretuvar fazda azalır. Endometriyal hücrelerde PTEN'in yokluğu östrojen stimülasyona daha sensitif olmalarını dolayısıyla endometriyal hiperplazi ve bunu takiben endometriyum Ca gelişimine yol açar.
4. PTEN geni inaktivasyonu sonucu gelişen endometriyum ca, genelde östrojenik etkiyle oluştuğu için iyi diferansiyedir.

5. Ayrıca hamartamöz polipozis sendromlarından biri olan Cowden sendromunda PTEN tümör supressör geninin inaktivasyonun rol oynadığı bulunmuştur.
6. Cowden sendromu gastrointestinal trakta hamartamatöz polipler, akral keratoz ile karekterizedir. Ayrıca bu hastalarda tiroid ve meme kanseri riski artmış bulunmaktadır.
7. Endometriyum kanserlerinden seröz papiller tip hipoöstrojenemik, ileri yaş kadınlarda atrofik endometriyum zemininde gelişen çok kötü prognozlu bir tiptir.
8. **t(12;14), del (7) ve MED12 mutasyonunun görüldüğü tümör**....leiyomiyom
9. **T(7;17) görülen endometriyum tümörü**... endometriyal stromal sarkom
10. **Endometriyum kanser için kullanılan FIGO gradelemesinde bakılan kriterler**...Solid tümör oranı ve nükleer atipi
11. **Endometriyal adenokanser ile endoservikal adenokanserin histopatolojik ayrımı**...Endometrial adenokarsinomda vimentin (+), östrojen ve progesteron reseptörü (+), mCEA (-) iken, endoservikal adenokarsinomda tersi geçerlidir . Ayrıca endoservikal adenokanserlerde HPV DNA ve p16 (+)'tir.

Endometriyum kanseri için önemli ek bilgiler:

- En sık görülen tipi → Endometrioid adenokarsinom
- En iyi prognozlu tipi → Sekretuar tipteki endometrioid adenokarsinom
- En kötü prognozlu tipi → Berrak hücreli karsinom
- Over kanseri ile birlikte bulunma ihtimali en yüksek tipi → Endometrioid karsinomdur
- En sık prezentasyonu → vajinal kanama
- Postmenoposal vaginal kanamaların en sık nedeni → Atrofik endometriyum (% 60)
- En sık görülen jinekolojik kanser → Endometriyum kanseri
- Endometriyum kanseri gelişiminde en önemli risk faktörü → Karşılanmamış estrojen
- Endometriyum kanseri tanısında en önemli ve en güvenilir tetkik → Endometriyal biyopsi
- En iyi tedavi → Primer cerrahi (ve adjuan radyoterapi) dir.
- Overe, servikse ve vajene en sık metastaz yapan tümör → Endometriyum kanseri
- Entometriyum kanserinde en sık ekstrapelvik yayılım yeri → Akciğer
- Endometriyum kanseri prognozunda uterus büyüklüğü önemli değildir.
- En sık görülen endometriol tümör, endometriol polipdir ve patolojisinde kalın duvarlı kan damarları vardır.

OVER HASTALIKLARI

1. **Overde hemosiderin yüklü makrofaj ve bez yapısı ile karakterize lezyon aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 92)

A) Endometriyozis
B) Brenner tümörü
C) Folikül kisti
D) Polikistik over
E) Corpus luteum

Doğru cevap: A

Endometriyozisin patolojide sorulabilecek yegane özelliği biyopsi bulgusudur.

Endometriyozis, uterus dışında endometriyum bez, stroma ve hemosiderin yüklü makrofajdan ikisinin görülmesidir. Bu lezyona **en çok overde** rastlanır.

Brenner tümörü, overin epitel kaynaklı tümörlerinden biridir. Epitel tranzisyonel diferansiyasyon gösterir.

Folikül kisti, patlamayan graf folliküllerinden ya da rüptüre olup hemen kapanan folliküllerden gelişir.

Polikistik over sendromu, genç kadınlarda (çoğunlukla postmenarş) overdeki multipl kistlerden östrojen üretimine bağlı olarak oligomenore, hirşutizm, infertilite ve bazen obezite görülmesidir.

Corpus luteum, progesteron salgılar. İçerisinde bulunan yumurtanın atılmasının ardından, folikül korpus luteum'a dönüşür.

Endometriyozis tanısı için gland ve stromanın görülmesi gerekir

OVER TÜMÖRLERİ / YÜZEY EPİTEL KAYNAKLI TÜMÖRLER

1. **BRCA1 geninin mutasyonu, kadın genital sisteminde aşağıdaki tümörlerden hangisinin gelişiminde <u>en sık</u> rol oynar? (Mayıs 2011)**

A) Endometriyum kanseri
B) Over kanserleri
C) Serviks kanseri
D) Vajen kanseri
E) Vulvar kanserler

Doğru cevap: B

Önemli genler ve neden oldukları kanserler sık sorulan soru grubunu oluşturmaktadır.

BRCA-1 gen mutasyonunda kadın meme-over kanseri

BRCA-2 gen murasyonunda özellikle erkek meme kanseri ortaya çıkmaktadır.

- **BRCA-1, BRCA-2:**
- **DNA onarım bozukluğu...** Otozomal dominant... Meme karsinomu, over karsinomu
- **DNA onarım genlerinden hangisinin mutasyonu erkek ve kadınlarda meme kanseri ile prostat, over, pankreas, mide ve safra kanalı kanserinde artışa yol açar...** BRCA geni

Over Kanserinde Görülen Genetik Değişiklikler	
Gen bozukluğu	Eşlik ettiği durumlar
P53 süpresyonu	Over kanserlerinde %50 bulunur. Li-Fraumeni sendromunda meme – over - diğer kanserler sıktır.
Lynch sendromu	Over – endometrium - kolon kanserine familyal predispozisyon vardır.
BRCA-1, BRCA-2 mutasyonu	Over kanseri riski %16 olur
HER2/neu (c-erbB2) onkogeni	Overyal adenokanserlerde %30 pozitif bulunur ve kötü prognoz işaretidir.

- **Over tümörü için predispozanlar:**
  - Nulliparite,
  - Gonadal disgenezisli çocuklarda,
  - **BRCA 1 ve 2 tümör süpressör gen mutasyonu (BRCA mutasyonu taşıyan bireylerde en sık seröz kistadenokarsinom gelişir),**
  - Li-Fraumeni sendromu,
  - Lynch sendromu,
  - Turner sendromu (gonadoblastom; disgerminom sık),
  - Peutz-Jeghers sendromu (seks kord stromal tümörler)

2. **BRCA-1 mutasyonu taşıyıcılarında en sık görülen over kanser tipi aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2015 Orijinal)

   A) Müsinöz adenokarsinom
   B) Disgerminom
   C) Seröz adenokarsinom
   D) Endometrioid adenokarsinom
   E) Brenner tümörü

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Over malign tümörleri içinde en sık izlenen, sıklıkla bilateral olan ve mikroskopik incelemede psammom cisimleri ile karakterize tümör aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2015 BENZERİ)
>
> A) Müsinöz adenom B) Disgerminom
> C) Seröz kist adenokarsinom D) Berrak hücreli karsinom
> E) Endometriyoid karsinom
>
> ***Doğru cevap: C***

Mutasyonlarla ilgili direkt bilgiyi sorgulayan bilgiyi bilmeyenler için zor bir soru.

Seröz adenokarsinom: En sık görülen over tümörüdür. %60 benign, %15 borderline, %25 maligndir. Risk Faktörleri içerisinde nulliparite, aile hikayesi, gonadal disgenezi, BRCA-1/2 mutasyonları yer alır. Histopatolojik olarak tuba epiteline benzer. En sık bilateral olan over tümörüdür. Epitel benign lezyonlarda tek sıralıve düzgün iken malign lezyonlarda papiller ya da solid paternde büyüme gösterir. Psammom cisimcikleri, peritoneal karsinomatozis izlenebilir.

Düşük dereceli formlarında KRAS-BRAF mutasyonu izlenirken, yüksek derecelilerde P53 mutasyonu, BRCA-1/2 mutasyonu görülür.

Musinöz adenokarsinom: Sigara içimi ve RAS mutasyonu ile daha sık olan müsin sekrete eden epitelle döşeli serviks ya da intestinal epitele benzeyen epitel ile döşeli, overi en fazla büyüten tümördür. %80'i benign, %10'u borderline'dır.

Metastazları yada rüptürleri **"psödomiksoma peritonei"** ye yol açar. Bu durum borderline'larda da görülür. Maligniteyi tanımlamaz. Prognozları serözden iyidir.

Disgerminom: Seminom ile idantiktir ve tamamı maligndir. Tek taraflı olma eğilimindedir. Genç kadın ve gebelerde en sık görülen malign germ hücreli over tümörüdür. Histopatolojik olarak (bol tümoral germ hücresi, fibröz septalar ve reaktif lenfositler, bazen granülom ve dev hücreler) seminom ile aynıdır. Radyosensitiftir. Oct3-4-Nanog ve c-KİT (+)

Endometrioid adenokarsinom: Daha çok endometriozis zemininde gelişirler. Endometriumdaki endometrioid tipte endometrial karsinomlarla birlikte göülür ve histopatolojileri benzerdir. PTEN-KRAS-B-katenin-MSI gen mutasyonları vardır. P53 mutasyonları kötü diferansiye tümörlerde görülür.

Brenner tümörü: Transizyonel epitel adacıklarıyla karakterizedir. Çoğu benigndir. Çoğunlukla unilateraldirler.

Over tümörlerinin birkaç tanesi belirli sendromlara eşlik eder:

- BRCA 1 ile **yüksek grade seröz tümörler**
- Lynch (herediter non-poliposis kolon kanser sendromu) sendromunda **endometriyoid karsinom** görülmesidir.
- Endometriyozis odakları **berrak hücreli karsinom** ile,
- Gonadal disgenezis hastaları **gonadoblastom/ disgerminom** ile beraberlik gösterirler.

Brenner tümörünün genetik altyapısı yoktur.

"Over tümörlerinin özellikleri" başlıklı tabloya bakınız.

3. **Over tümörlerinin en sık köken aldığı yapı aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2002)

   A) Yüzey epiteli **B)** Ürogenital kök hücre
   C) Over gonad hücreleri **D)** Stromal hücreler
   E) Hiler hücreler

Doğru cevap: A

Overin tümörlerinin en sık köken aldığı kaynak olan yüzey epiteli çok sık sorulan bir konudur.

Over tümörleri en sık overi örten **Çölomik epitelden** gelişir. Bu tümörlerin genel özelllikleri:

- Müller kanalları **çölomik epitelle döşelidir** ve **seröz (tubal), endometrioid (endometrium), müsinöz (servikal) epitele** dönüşebilirler.
- Tamamen epitelyal **(seröz, müsinöz tümörler)** olabilecekleri gibi stromal komponentle **(kistadenofibrom, Brenner tümörü)** beraber de olabilirler.
- **Benign** (minimal epitelyal proliferasyon), **borderline** (orta epitelyal proliferasyon), **malign** (belirgin epitelyal proliferasyon) olarak kategorilere ayrılırlar.
- **Çoğu nonfonksiyoneldir** ve en çok renal arter civarındaki **paraaortik lenf** nodlarına yayılırlar
- En önemli prognostik kriter tümörün **stage'dir.** Tümör kapsülünün infiltre olması prognozu kötüleştirir.
- **CA-125** özellikle **seröz ve endometrioid kanserlerde** artar. Bu markır peritonun non-spesifik irritasyonunda da artar (endometriyozis, inflamasyon).
- **Osteopontin** yüzey epitel kaynaklı tümörlerde yeni tümör markırıdır. Takipte kullanılırlar.

"Over tümörlerinin sınıflandırması" başlıklı şekile bakınız.

4. Aşağıdaki over tümörlerinden hangisi yüzey epitelinden gelişir?

A) Müsinöz kistadenokarsinom
B) Benign kistik teratom
C) Disgerminom
D) Granüloza hücreli tümör
E) Endodermal sinüs tümörü

Doğru cevap: A

TUS'un en sevdiği soru tarzlarından biri.

Fibrom ve **Sertoli-Leydig hücreli tümör,** seks-kord stroma kökenlidir.

Yüzey epiteli kökenli tümörler:

- **Seröz tümör**
- **Müsinöz tümör**
- **Endometriyoid tümör**
- **Brenner tümörü**
- **Clear cell karsinom**

Tüm over kanserlerinin yaklaşık **% 40**'ını oluşturan **seröz kistadenokarsinom** en sık görülen over tümörüdür. Kistler papiller yapılar, kanama, nekroz ve çok sayıda **psammom body** içerir.

Benign seröz tümörlerin **% 25'i çift** taraflı iken malignlerin **% 66'sı çift** taraflıdır. Müsinöz tümörler ise daha az görülür, daha az oranda malignleşir ve malignleri daha az oranda çift taraflıdır.

3. sorunun açıklamasında tabloyu inceleyiniz.

"Over tümörlerinin sıklıkları" başlıklı tabloya bakınız.

5. Kistadenom <u>en sık</u> aşağıdaki organların hangisinde görülür? (Eylül 94)

A) Prostat
B) Meme
C) Over
D) Uterus
E) Karaciğer

Doğru cevap: C

Oldukça basit bir histopatoloji sorusu.

Kistadenomlar benign epitelyal tümördür. Geniş kistik boşluklar içerir. Overde sıktır. Lümene doğru papiller gelişimler gösterirse **papiller kistadenom** denilir.

6. Overde <u>en sık</u> görülen epitelyal tümör aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2004)

A) Endometriyoid tümörler
B) Seröz tümörler
C) Müsinöz tümörler
D) Şeffaf hücreli tümörler
E) Değişici hücreli tümörler

Doğru cevap: B

Over tümörlerinin özellikleri

	Düşük grade seröz Tip 1	Yüksek grade seröz Tip 2	Müsinöz	Endometrioid	Berrak hücreli
Tanı anında evre	Erken veya ileri	İleri	Erken	Erken	Erken
Prekürsör lezyon Orjin alınan doku	Seröz borderline tümörler	Over yüzey epitelinde tubal metaplazi	Adenoma -borderline- karsinom dizisi	Endometriyozis, adenofibroma	Endometriyozis, adenofibroma
Genetik risk		BRCA 1/2		Lynch sendromu	
Moleküler patoloji	BRAF veya K-ras Erb-B2	TP53 ve Rb yolu PIK3CA	K-ras	PTEN, Beta-katenin, K-ras	HNF-1beta
Proliferasyon	Düşük	Yüksek	İntermediate	Düşük	Düşük
Primer kemoterapiye cevap	%26-28	%80	%15	?	%15
Prognoz	İyi	Kötü	İyi	İyi	Orta

Ovarial olmayan primer tümör

KÖKEN	YÜZEY EPİTEL HÜCRELERİ (Yüzey epiteli-stromal hücre tümörleri)	GERM HÜCRE	SEKS KORD-STOMA	OVERLERE METASTAZ
Overial sıklık	%65-%70	%15-%20	%5-%10	%5
Habis over tümörlerinin bir kısmı	%90	%3-%5	%2-%3	%5
Etkilenen yaş grubu	20 yaş üzeri	0-25 yaş üzeri	Tüm yaşlar	Değişken
Tipler	* Seröz tümör * Müsinöz tümör * Endometrioid tümörü * Berrak hücreli tümör * Brenner tümörü * Kistadenofibroma	* Teratom * Disgerminom * Endodermal sinus tümör * Koryokarsinoma	* Fibrom * Granuloza-teka hücreli tümör * Sertoli-Leydig hücreli tümör	07s578

Over tümörlerinin sınıflandırması

Spot soru. Şıkların tamamı epitel kaynaklı. Tipik bir patoloji sorusu.

Yüzey epiteli kökenli tümörler:

- **Seröz tümör**
- **Müsinöz tümör**
- **Endometriyoid tümör**
- **Brenner tümörü**
- **Clear cell karsinom**

Seröz tümörler:

- Overin **en sık görülen** tümörüdür. **Orta yaşlarda** daha sık çıkar. Solid ya da kistik olabilir (Kistadenom, kistadenokarsinom).
- **%60 benigndir (seröz adenom).** %15 borderline, %25 malign (seröz adenokarsinom) olur.
- Risk Faktörleri:
  - Nulliparite
  - Aile hikayesi
  - Gonadal disgenezis
  - **BRCA-1/2 mutasyonları**
- OKS ve tüp ligasyonu koruyucudur.
- **Seröz kist adenokanserler en fazla bilateral olan over tümörüdür.**
- **Histopatoloji:**
  - Şeffaf seröz bir sıvı içerirler. Kistadenomların yüzeyi düzgündür ve histolojide genellikle **tuba epitel hücrelerine benzeyen hücrelerden oluşan tek katlı uzun silyalı ve siyasız epitelle döşelidir.**
  - Tümör benign kategoriden çıktıkça kist yüzeyinde **papiller formasyonlar** artar. Özellikle malign formlarda kist lümenlerindeki papiller ve polipoid çıkıntıların yanı sıra solid alanlar da görülür.
  - **Psammom cisimcikleri** sık izlenir.
  - Over tümörlerinde malignite kriteri tümörün **over stromasına invazyon** göstermesidir.
- Peritoneal kaviteye implante olabilirler ve yayılabilirler **(peritoneal karsinomatozis).**
- **Peritoneal karsinomatozisin en sık nedeni over kanseri olup 2. sık neden pankreas kanseridir.**
- İki subtipi vardır.
  - High grade: P53 mutasyonu, BRCA-1/2 mutasyonu
  - Low grade: KRAS-BRAF mutasyonu Bu iki grade ayrımı atipiye bakılarak yapılır.

7. **Aşağıdaki kanserlerden hangisinin peritoneal karsinomatozise neden olma riski en yüksektir?** (Eylül 2006)

   A) Kolon kanseri
   B) Over kanseri
   C) İnce barsak kanseri
   D) Safrakesesi kanseri
   E) Rektum kanseri

Doğru cevap: B

Over tümörlerinin genel anlamda önemli bir spot özelliğini sorugulayan bir soru.

Peritoneal karsinomatozis en sık **over ve pankreas** kanserlerinde görülür. Diğer tümörler serozayı infiltre edebilmekle birlikte yaygın periton yayılımı oranı düşüktür.

6. sorunun açıklamasına bakınız.

Overin müsinöz kist adeno karsinomu pseudomiksoma peritonei yapar.

8. **Aşağıdaki primer over tümörlerinden hangisinin bilateral olma olasılığı en yüksektir?** (Nisan 2002)

A) Şeffaf hücreli karsinom **B)** Malign teratom
C) Müsinöz kistadenom **D)** Seröz karsinom
E) Endometriyoid karsinom

Doğru cevap: D

Over tümörleriyle ilgili tüm spot özellikleri ezbere bilmek zorundayız.

Overde en yüksek oranda bilateralite **metastatik** tümörlerde, primer over tümörlerinde ise **seröz tümör**lerde görülür. En büyük boyutlara ulaşan ise müsinöz kistadenomdur.

"Over tümörlerinin sıklıkları" başlıklı tabloya bakınız.

ÖNEMLİ NOT:

- Bilateral olma olasılığı en yüksek olan tümör krukenberg tümörüdür.
- En sık görülen overin bilateral tümörlerini seröz tümörleridir.

9. **Altmışbeş yaşında bir kadın hastada gelişen bilateral over tümörünün histolojik olarak hangi tipte olma olasılığı en yüksektir?** (Nisan 2009)

A) Granüloza hücreli tümör **B)** Malign teratom
C) Müsinöz karsinom **D)** Seröz karsinom
E) Şeffaf hücreli karsinom

Doğru cevap: D

Seröz karsinomun en önemli spot özelliklerinden biri olan bilateral tutulum TUS'ta birkaç kez soruldu.

Seröz kistadenokarsinom ise **bilateralite** görülme olasılığı olan en yüksek olan primer over tümörüdür.

"Over tümörlerinin sıklıkları" başlıklı tabloya bakınız.

Over Tümörleri/Yüzey Epitel Kaynaklı Tümörler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. Diğer Epitelyal tümörler:

Müsinöz Tümörler

- Risk faktörleri **sigara içimi ve RAS mutasyonudur**. Müsin sekrete eden epitelle döşelidir.
- Yaş aralığı serözle aynıdır. **%80'i benigndir, %10'u borderline'dır.**
- **Daha büyük ve daha multiloküle** olma eğilimindedir.
- **Overi en fazla büyüten tümördür.**
- Metastazları ya da rüptürleri **psödomiksoma peritoneiye yol açar.** Bu durum borderline'larda da görülür. Maligniteyi tanımlamaz.
- **Prognozları serözden iyidir.**
- Tümör hücreleri **serviks epiteli-kolon epiteline** benzerler.

Endometriyoid Tümörler:

- Solid ve kistik olabilir.
- Endometriyozis zemininde gelişebilir.
- Uterusun endometriyal karsinomuna benzer ve onunla birlikte çıkabilir.
- %15-30'unda **beraberinde uterusta senkronize endometriyal karsinom** vardır.

Brenner Tümörü:

- Solid, az görülen, yoğun stroma içinde görülen **transizyonel epitel adacıklarıyla** karakterizedir.
- **Çoğu benigndir.**
- Çoğunlukla **unilateraldirler.**

Over tümörlerinin sıklıkları

Tümör tipi	Malign over tm.leri içindeki % oranı	Bilateral Olma % oranı
Seröz tümörler • Benign (% 60) • Borderline (% 15) • Malign (% 25)	40	25 30 65
Müsinöz tümörler • Benign (% 80) • Borderline (% 10) • Malign (% 10)	10	5 10 20
Endometrioid kanser	20	40
Undiferansiye kanser	10	-
Berrak hücreli karsinom	6	40
Granüloza hücreli tümör	5	5
Teratomlar • Benign teratoma (% 96) • Malign teratoma (% 4)	- 1	15 nadir
Metastatik tümörler	5	>50
Diğer tümörler	3	-

Şeffaf Hücreli Tümör:
- Nadirdir. **Şeffaf hücrelerden oluşur.**
- Gebelik endometriyumunda görülen **Arias Stella reaksiyonuna** (hipersekretuvar, büyük sitoplazmalı hücreler) benzeyen bir histolojik görünümü vardır.
- **Endometriyozis** zemininde gelişebilir.

2. **Yüzey epitel kökenli tümörlerin geliştiği yer...** Tuba uterina veya over korteksindeki epitelyal kistler
3. **En sık görülen over tümörü....** Seröz kist adenom
4. **Seröz kist adenom-seröz kist adenokarsinom farkları...** Benign formları daha erken yaşlarda ortaya çıkar, daha az papiller çıkıntı içerir ve daha az bilateraldir. Benign formlarında stromal invazyon görülmez
5. **Seröz tümörlerde borderline-malign ayrımı....** Borderline tipte atipi olabilir ancak stromal invazyon yoktur. Stromal invazyon malignite kriteridir.
6. **Sigara içimi ile ilişkili olan ve RAS mutasyonunun görüldüğü over tümörü....** Müsinöz
7. **Endometriyozis zemininde en sık görülen over tümörü....** Şeffaf hücreli kanser

8. sorunun açıklamasına bakınız.

OVER TÜMÖRLERİ / GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER

1. **Aşağıdaki over tümörlerinden hangisi germ hücrelidir?** (Eylül 96)

A) Gynandroblastom
B) Tekoma
C) Endodermal sinüs tümörü
D) Endometrioid karsinom
E) Brenner tümörü

Doğru cevap: C

Bu konudan kaçış yolu yok. Mutlaka bilinmelidir. Çalışırken yüzey, germ, stromal vs. olanlar hangileridir, sonra da tek tek tümörleri bu hangi gruptur diye gözden geçiriniz.

Germ hücreli tümörler:

- **Disgerminom**
- **Yolk Sak tümör (Endodermal sinüs tümörü)**
- **Embriyonel karsinom**
- **Koryokarsinom**
- **Teratom**
- **Struma ovari**

Endodermal sinüs tümörü, teratom, disgerminom ve **koryokarsinom** germ hücrelidir. **Gynandroblastom ve tekoma** seks-kord stromal kaynaklı, **Brenner ve entometrioid tümör** ise yüzey epiteli kaynaklı over tümörleridir.

2. **Aşağıdakilerden hangisi germ hücreli over tümörlerindendir?** (Eylül 97)

A) Seröz kistadenom
B) Koryokarsinom
C) Sertoli-Leydig hücreli tümör
D) Krukenberg tümörü
E) Granüloza-teka hücreli tümör

Doğru cevap: B

Bu konudan kaçış yolu yok. Mutlaka bilinmelidir. Çalışırken yüzey, germ, stromal vs. olanlar hangileridir, sonra da tek tek tümörleri bu hangi gruptur diye gözden geçiriniz.

Koryokarsinom, germ hücreli tümördür. % 50 komplet molü izler.Sonra % 25 oranında düşüğü takiben, % 22 normal gebelik ve % 3 ektopik gebelikten gelişir. **Aktinomisin D, metotreksat, siklofosfami**de çok iyi cevap verir. % 100'e yakın tedavi olur hatta normal doğum bile yapabilirler. Testis ve over kaynaklı koryokarsinomda başarı daha düşüktür.

Seröz kistadenom epitel kökenli, Sertoli-Leydig hücreli tümör ve granüloza hücreli tümör seks kord kökenlidir. Krukenberg ise overe gelen metastazdır.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

3. Yirmi yaşındaki kadın hastanın sağ overinde 10 cm boyutunda kitle saptanıyor. Unilateral ooferektomi sonrası kitlenin incelemesinde, fibroinflamatuvar septalarla bölünmüş, hücresel sınırları belirgin, şeffaf sitoplazmalı ve veziküle çekirdekli hücrelerden oluşan bir tümör izleniyor. İmmünohistokimyasal OCT4 boyamada tümör hücrelerinde pozitiflik saptanıyor.

Bu tümör için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Disgerminom
B) Koryokarsinom
C) Granüloza hücreli tümör
D) Yolk sak tümörü
E) Gonadoblastom

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Histopatolojide fibröz septalar ve lenfosit infiltrasyonu görülür
II. OCT 3/4, NANOG ve c-KİT ekspresyonu vardır
III. Schiller duval cisimleri görülür
IV. Call exner cisimleri görülür

Yukarıdakilerden hangisi/hangileri disgerminomun özelliğidir? (Ağustos 2017 BENZERİ)

A) Yalnız I
B) I, II
C) I, II,III
D) Yalnız IV
E) I, IV

Doğru cevap: B

Over tümörleri en detay özellikleri kadar bilinmelidir.

Disgerminom

- **Seminomun** ovardeki karşılığıdır.
- Çoğunlukla 30 yaşın altında görülür.
- Hepsi maligndir ve genellikle tek taraflıdır.
- **Genç kadın ve gebelerde en sık görülen malign germ hücreli over tümörüdür.**
- **Gonadal disgenezis**lerde (psödohermafroditizm) risk artar.
- Karşı overde mikroskopik odaklar içerebileceğinden operasyonda mutlaka karşı over de örneklenmelidir.
- Makroskopik olarak düzgün sınırlı, beyaz, yumuşak kitle ile karakterizedir.
- Mikroskopisi seminoma benzer (bol tümoral germ hücresi, fibröz septalar ve **reaktif lenfositler,** bazen granülom).
- Genellikle endokrin inaktiftir. Çok az bir kısmı HCG salgılar ve bunlar histolojide sinsityotrofoblast içerirler. 5 yıllık sürvi %70-90'dır.
- **Çok radyosensitiftir.**
- **Bazen teratom duvarından da ortaya çıkabilir.**
- **Disgerminom Oct3-4-Nanog ve c-KİT eksprese eder.**

Koryokarsinom

- Çoğunlukla başka germ hücreli tümörlerle kombinedir. **HCG yükselmiştir.** Son derece maligndir, metastaz yapar ve plasental özdeşlerine göre **kemoterapiye daha dirençlidir.** İlk 3 dekadda görülürler.

Granüloza Hücreli Tümör

- %90 unilateraldir. Menopozdan sonra sık görülür. 1/3'ü üreme çağında görülür.
- %75'i **östrojen** gibi steroid hormonlar üretir.
- Etkisi hastanın yaşına bağlıdır. Puberte öncesi olursa **juvenil granüloza hücreli tümör** denir. Çocuklarda **puberte prekoksa**, erişkinde **endometriyal hiperplazi ve kansere** neden olabilir.
- Karakteristik mikroskobik özelliği çekirdeklerinde **kahve çekirdeği** görünümü olmasıdır. Küçük rozetler tarzında dizilmiş mikrofolliküller izlenir **(Call-Exner cisimcikleri)**.
- Genellikle androjen sentezleyip virilizasyon yaparlar.
- Tümör markırı **inhibindir.**

Yolk Sac Tümör (Endodermal Sinüs Tümörü)

- **2. sıklıkta görülen germ hücreli malignitedir.** Testisin aynı adlı tümörüyle homologdur.
- **Alfa-FP sekrete eder.** Histolojide **Schiller-Duval cisimcikleri** (glomerüloid cisimcik) ve intra ve ekstrasellüler **PAS (+)** hyalin (kırmızı) globüller (damlacıklar) izlenir. Çoğunlukla unilateraldir. **Çok agresiftir. Karında hızla büyüyen kitle ile gelir.**

Gonadoblastom

- 46 xy yapısına sahip ama fenotipte kadın gibi görülen interseks tiplere özgü bir over kanseridir. Sadece y kromozom taşıyan disgenetik gonadlarda gelişir.
- 30 yaştan sonra görülmez, genellikle bu yaştan önce ölümle sonuçlanır.
- Hem germ hücre (en fazla disgerminom) hem gonadal stroma (en fazla sertoli hücreleri) içerir.
- Disgerminomla birlikte olanların prognozu daha iyidir.

4. En sık görülen malign germ hücreli over tümörü aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 95)

A) Disgerminom **B)** Embriyonel karsinom
C) İmmatür teratom **D)** Koryokarsinom
E) Endodermal sinüs tümörü

Doğru cevap: A

Germ hücreli over tümörlerinin de tüm spot özelliklerini ezbere bilmemiz gerekir.

En sık görülen **malign** germ hücreli over tümörü **disgerminomdur.**

***** **malign demeseydi cevap matür kistik teratom olurdu.**

3. sorunun açıklamasına bakınız.

5. Aşağıdaki malign over tümörlerinden hangisi radyasyona en duyarlıdır? (Nisan 2006)

A) Koryokarsinom **B)** Brenner tümörü
C) Disgerminom **D)** Seröz tümörler
E) Endodermal sinüs tümörü

Doğru cevap: C

Germ hücreli over tümörlerinin de tüm spot özelliklerini ezbere bilmemiz gerekir.

Radyasyona en duyarlı malign over tümörü **disgerminomdur.** Radyasyona duyarlıklık hücrelerin bölünme hızı ile orantılıdır. diğer tümörlerdeki mitoz hızı disgerminomdan düşüktür.

- Disgerminom **en radyosensitif** over tümörüdür.
- Seminom ise **en radyosensitif** testis tümörüdür.

6. Aşağıdaki over tümörlerinden hangisi radyoterapiye en duyarlıdır? (Eylül 2003)

A) Koryokarsinom **B)** Struma ovarii
C) Disgerminom **D)** Brenner tümörü
E) Granüloza-teka hücreli tümör

Doğru cevap: C

3-5. sorunun açıklamasına bakınız.

7. Schiller Duval cisimcikleri içeren over tümörü aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 97)

A) Endometriyoid tümör **B)** Brenner tümörü
C) Disgerminom **D)** Struma ovarii
E) Endodermal sinüs tümörü

Doğru cevap: E

Gelelim 2. en sık malign germ hücreli over tümörüne. Aynen disgerminom kadar önemli bir başka konu da endodermal sinüs tümörüdür.

Yolk Sac Tümör (Endodermal Sinüs Tümörü):

- **2. sıklıkta görülen germ hücreli malignitedir.** Testisin aynı adlı tümörüyle homologdur.
- **Alfa-FP sekrete eder.**
- Histolojide **Schiller-Duval cisimcikleri (glomerüloid cisimcik)** ve intra ve ekstrasellüler **PAS (+) hyalin (kırmızı) globüller (damlacıklar)** izlenir.
- Çoğunlukla **unilateraldir.**
- Çok agresiftir.
- Karında hızla büyüyen kitle ile gelir.

Diğer şıklarda tanı için kullanılan özel bir cisimcik yoktur.

8. **Koryokarsinom aşağıdaki yapıların hangisinden gelişir?** (Eylül 99)

A) Endometriyum epiteli B) Over epiteli
C) Tiroid folikül epiteli D) Trofoblastik hücre
E) Tuba epiteli

Doğru cevap: D

Az sayıda spot özelliği olan bir kanserdir. Koryokarsinom soruları hep spot olur.

Koryokarsinom, en malign over tümörüdür. **HCG artışı** ile karakterizedir. Primer olarak **trofoblastik hücrelerden** çıkabileceği gibi **komplet mol ve abortuslardan** sonra da meydana gelebilir.

Diğer şıklarda verilen döşeyici epitel hücreleri koryokarsinom için kaynak değildir.

9. **Overde sıklıkla görülen içinde kıl, diş ve sebase materyal bulunan germ hücre kökenli tümör aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-2001)

A) Disgerminom B) Benign kistik teratom
C) Embriyonel karsinom D) Koryokarsinom
E) Endodermal sinüs tümörü

Doğru cevap: B

Teratomlar tanımları, klinik özellikleri ve benign-malign ayrımlarıyla sorulurlar.

Benign (Matür) Kistik Teratom

- **En sık görülen germ hücreli tümördür.**
- Genç kadınların ve gebelerin **en sık germ hücreli over tümörüdür.**
- Çoğunlukla sadece ektodermal farklılaşma izlenir. Sık olarak epidermis ve deri ekleri ile çevrili bir kistik yapı izlenir **(dermoid kisti).**
- **%90 tek taraflıdır.** Sebaseöz bir içerikle doludur. Diş formasyonu görülebilir. Nadiren kıkırdak, kemik, bronş ve GİS epiteli izlenebilir.
- İçlerindeki elemanlardan biri malign transformasyona uğrayabilir (en sık skuamöz hücreli kanser). Torsiyone olabilirler.
- Monodermal teratom, genellikle unilateraldir. Bilateral görülünce metastatik karsinoid tümör düşünülür.

Diğer şıklarda verilen tümörler tek hücre komponenti içerir.

10. **Overde yerleşen yassı epitel, kıl, kıkırdak ve tiroid gibi değişik dokular içeren tümöre ne ad verilir?** (Eylül 88)

A) Kondrom B) Seröz kistadenom
C) Müsinöz kistadenom D) Disgerminom
E) Teratom

Doğru cevap: E

Teratomlar tanımları, klinik özellikleri ve benign-malign ayrımlarıyla sorulurlar.

Diğer şıklarda verilen tümörler tek germ yaprağından gelişir ve tek hücre komponenti içerir.

9. sorunun açıklamasına bakınız.

11. **Aşağıdaki lezyonlardan hangisi germ hücrelerinden köken almıştır?** (Eylül 2013 Orijinal)

A) Epidermoid kist
B) Lenfoepitelyal kist
C) Ovaryen dermoid kist
D) Tiroglossal kist
E) Pilar kist

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdakilerden hangisi 3 germ yaprağından köken alır?** (Eylül 2013 BENZERİ)
>
> A) Trikilemmal kist B) Brankial kist
> C) Dermoid kist D) Tiroglossal kist
> E) Epidermoid kist
>
> ***Doğru cevap: C***

Soru vücuttaki kistlerin gelişim mekanizmalarını bilip bilmediğimizi sorguluyor.

Ovaryen dermoid kist: Matür kistik teratom olarakta isimlendirilen overin **en sık germ hücreli** tümörüdür. İçerisinde matür diş, kıl, kıkırdak, nöronal elemanlar, skuamoz epitel ve yağ doku içerebilir.

Epidermoid kist: Ektodermden köken alan, skuamöz epitel içeren kisttir. Epidermal kist, keratin kisti, infindibular kist veya epidermal inklüzyon kisti olarakta adlandırılır. Genellikle epidermisin dermise travma veya cerrahi sonrası invajinasyonu ile oluşur.

Lenfoepitelyal kist (Brankiyal kist): Tek taraflı, genelde boyun lateral kısımlarında ve sternokleidomastoid kas önünde lokalize, çocukluk ve orta yaşlarda sık izlenen kitlelerdir. Lenfoid agregat içerirler. Keratin ile ağızları tıkanabilir. Boyun haricinde testis ve pankreastada izlenebilir.

Tiroglossal kist: Tiroglossal kanaldan köken alır.Tiroidin embriyolojik göçü sırasında dil kökü ile tiroid arasında oluşan kisttir. Dili hareket ettirince bu kistte hareket eder.

Pilar kist (Trikilemmal kist): Özellikle saçlı deri ve boyunda ortaya çıkan, keratin-lipid içeren kisttir.

12. Aşağıdaki doku komponentlerinden hangisi fazla olursa overin immatür malign teratomlarında malignite derecesi artar? (Nisan 2000)

A) İmmatür nöroepitelyal doku
B) İmmatür çizgili kas dokusu
C) İmmatür epitelyal doku
D) İmmatür kıkırdak dokusu
E) İmmatür kemik dokusu

Doğru cevap: A

Detay bir bilgi. Teratomu sinirlendirirseniz malignite derecesi artar.

İmmatür teratomlarda nöroepitelyal doku oranı artttıkça malignite derecesi artar.

İmmatür Malign Teratomlar:

- Erken yaşlarda rastlanırlar (ortalama 18).
- **Matürlere göre daha soliddir.** Nekroz içerebilirler. Matürden farklı olarak iyi gelişmiş ya da zor tanınan kıkırdak, kemik, kas, sinir yapıları yapabilirler.
- **Nöroepitelyal diferansiyasyon gösterenler kötü gidişlidir**; agresiftir ve metastazlar yaparlar.

13. Aşağıdakilerden hangisi over kaynaklı germ hücreli tümörlerden biridir? (Eylül 2011)

A) Brenner tümörü **B)** Struma ovarii
C) Granüloza hücreli tümör **D)** Endometrioid tümör
E) Sertoli-Leydig hücreli tümör

Doğru cevap: B

Çok alışkın olduğumuz basit bir sınıflama sorusu.

Struma ovarii germ hücrelidir, özel bir teratom olup **tiroid hormonu** salgılar.

Struma ovarii **tamamen matür tiroid dokusundan** oluşur. Tirotoksikoza yol açabilirler.

Şıklarda Brenner tümörü ve Endometrioid tümör yüzey epitelinden köken alan, Sertoli-Leydig hücreli tümör ve granüloza hücreli tümör seks-kord stromal tümör struma ovari ise germ hücreli over tümörüdür.

14. Over dokusunda tiroid dokusunun yer almasıyla karakterize germ hücre kökenli over tümörü aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 96)

A) Kistik teratom **B)** Struma ovarii
C) İmmatür teratom **D)** Dermoid kist
E) Kruckenberg tümörü

Doğru cevap: B

Struma ovarii'nin tek ve yegane özelliği TUS'ta defalarca soruldu.

Kistik teratom, immatür teratom ve dermoid kist, 3 germ yaprağından köken alan tümörlerdir.

Krukenberg tümörü ise periton yoluyla overe gelmiş taşlı yüzük hücreli karsinom metastazıdır.

Embriyonel Karsinom:

- **Hem AFP hem HCG seviyeleri yüksektir** (pozitif gebelik testi verir).
- Genç yaşlarda görülür (ortalama 15).
- Bol miktarda sinsityotrofoblastik hücre içerir.

13. sorunun açıklamasına bakınız.

Over Tümörleri/Germ Hücreli Tümörler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler
1.**PAS (+) boyanan over tümörü**...Yolk sac

OVER TÜMÖRLERİ / SEKS KORD STROMAL TÜMÖRLER

1. Overin seks kord stromal kaynaklı tümörü aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 88)

A) Seröz tümör **B)** Müsinöz tümör
C) Endometriyoid tümör **D)** Brenner tümörü
E) Granüloza hücreli tümör

Doğru cevap: E

Seks kord kaynaklı tümörler sınıflama ve klinik özellik açısından çok sık sorulur.

Over tümörleri, çeşitli doku komponentlerinden köken alırlar:

I. Yüzey epitel hücre kökenli (Yüzey epitel-stromal) tümörler
II. Seks-kord stromal tümörler
III. Germ hücre tümörler
IV. Diğer malign tümörler
V. Metastatik (ovaryal orjinli olmayan) tümörler.

- **Mülleryen Epitel Orjinli Tümörler**
  - Seröz Tümörler
  - Müsinöz Tümörler
  - Endometrioid Tümörler
  - Brenner Tümörü
  - Kistadenofibrom
  - Berrak Hücreli (Clear Cell) Karsinom
- **Germ Hücreli Tümörler**
  - Teratomlar
  - Disgerminom
  - Endodermal sinüs tümörü (Yolk Sac tümörü)
  - Koryokarsinom
  - Embriyonal Karsinom
  - Polyembriyoma
- **Seks Kord Stromal Tümörler**
  - Granüloza hücreli tümör
  - Teka hücreli Tümör
  - Sertoli-Leydig hücrei tümör (Gynandroblastom)
  - Fibroma

Diğer şıklarda verilen tümörler **overin yüzey epitelinden** gelişmiştir.

2. **Aşağıdakilerden hangisi ovaryan germ hücreli tümörlerden biri değildir?** (Eylül 2007)

A) Embriyonal karsinom B) Teratom
C) Endodermal sinüs tümörü D) Koryokarsinom
E) Granüloza hücreli tümör

Doğru cevap: E

Seks kord kaynaklı tümörler sınıflama ve klinik özellik açısından çok sık sorulur.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

3. **Aşağıdakilerden hangisi germ hücreli over tümörü değildir?** (Eylül 98)

A) Teratom B) Disgerminom
C) Koryokarsinom D) Embriyonel karsinom
E) Granüloza hücreli tümör

Doğru cevap: E

Seks kord kaynaklı tümörler sınıflama ve klinik özellik açısından çok sık sorulur.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

4. **Overin seks kord stromal kaynaklı tümörü aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 89)

A) Seröz tümör B) Müsinöz tümör
C) Endometrioid tümör D) Brenner tümörü
E) Granüloza hücreli tümör

Doğru cevap: E

En çok sorulan over tümörü formatı, tümörün overin hangi kısmından köken aldığıdır.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

5. **Germ hücreli olmayan tümör aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 91)

A) Dermoid kist B) Tekoma
C) Koryokarsinoma D) Disgerminom
E) Endodermal sinüs tümörü

Doğru cevap: B

En çok sorulan over tümörü formatı, tümörün overin hangi kısmından köken aldığıdır.

Tekoma seks kord kaynaklıdır. Diğer tümörler germ hücre kaynaklıdır.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

6. **Germ hücre kaynaklı olmayan tümör aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 87)

A) Disgerminom B) Teratom
C) Koryokarsinom D) Gynandroblastom
E) Endodermal sinüs tümörü

Doğru cevap: D

Klasik bir over tümörü sorusu!!!

1. sorunun açıklamasına bakınız.

7. **Endometriyal hiperplazi yapan ve östrojen salgılayan tümör aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 90)

A) Endometriyoid tümör B) Brenner tümörü
C) Granüloza hücreli tümör D) Kist adenom
E) Disgerminom

Doğru cevap: C

Seks kord kaynaklı over tümörleri içinden çok fonksiyonel olan granüloza hücreli tümördür. Dolayısıyla klinik özelliklerini mutlaka bilmeliyiz.

Granüloza Hücreli Tümör:

- **%90 unilateraldir. Menopozdan sonra** sık görülür. 1/3'u üreme çağında görülür.
- **%75'i östrojen gibi steroid hormonlar** üretir.
- Etkisi hastanın yaşına bağlıdır. Puberte öncesi olursa **juvenil granüloza hücreli** tümör denir. Çocuklarda **puberte prekoksa**, erişkinde **endometriyal hiperplazi** ve kansere neden olabilir.
- Karakteristik mikroskobik özelliği **çekirdeklerinde kahve çekirdeği görünümü** olmasıdır.
- Küçük rozetler tarzında dizilmiş mikrofolliküller izlenir **(Call-Exner cisimcikleri).**
- **Androjen** sentezleyip **virilizasyon** yapabilirler.
- **Tümör markırı inhibindir.**

Endometriyoid tümör epitel kaynaklıdır, dolayısıyla östrojen üretmez.

Brenner tümörü, tranzisyonel epitel içeren over tümörüdür.

Kistadenom, yüzey epitel orjinli benign tümördür.

Disgerminom, malign germ hücreli over tümörüdür. Hormon üretmez.

8. **Endometriyal hiperplaziye neden olan over tümörü aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 93)

A) Granüloza hücreli tümör B) Fibrotekoma
C) Brenner tümörü D) Seröz adenokarsinom
E) Müsinöz adenokarsinom

Doğru cevap: A

Seks kord kaynaklı over tümörleri içinden çok fonksiyonel olan granüloza hücreli tümördür. Dolayısıyla klinik özelliklerini mutlaka bilmeliyiz.

Östrojen üreten over tümörü **granüloza hücreli tümördür.** Diğer şıklarda verilen tümörlerde östrojen salgısı görülmez.

7. sorunun açıklamasına bakınız.

9. **Çocuklarda, puberte prekoksa neden olan over tümörü aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 94)

A) Fibroma B) Yolk-sak tümörü
C) Disgerminom D) Koryokarsinom
E) Jüvenil Granüloza hücreli tümör

Doğru cevap: E

Seks kord kaynaklı over tümörleri içinden çok fonksiyonel olan granüloza hücreli tümördür. Dolayısıyla klinik özelliklerini mutlaka bilmeliyiz.

Östrojen üreten over tümörü **granüloza hücreli tümördür.** Diğer şıklarda verilen tümörlerde östrojen salgısı görülmez.

7. sorunun açıklamasına bakınız.

10. Makroskobik olarak overde unilateral, solid, bazen de kistik gelişen, salgıladığı östrojen nedeniyle kız çocuklarda erken cinsel gelişmeye, yetişkinlerde ise endometriyal hiperplazi ve karsinoma neden olan overin seks kord tümörü aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2000)

A) Granüloza teka hücreli tümör
B) Disgerminom
C) Fibroma
D) Sertoli Leydig hücreli tümör
E) Hilus hücreli tümör

Doğru cevap: A

Seks kord kaynaklı over tümörleri içinden çok fonksiyonel olan granüloza hücreli tümördür. Dolayısıyla klinik özelliklerini mutlaka bilmeliyiz.

Östrojen üreten over tümörü **granüloza hücreli tümördür.** Diğer şıklarda verilen tümörlerde östrojen salgısı görülmez.

7. sorunun açıklamasına bakınız.

Granüloza-Teka hücreli tümörler, seyrek olarak **androjen** sentezleyerek **maskülinizan** etki yapabilirler.

Diğer önemli seks kord kaynaklı tümörler:

Teka Hücreli Tümörler (Tekoma)

- Ovaryan stromadan kaynak alırlar. İğsi hücrelerden oluşurlar. Bu hücrelerin bazıları şişkindir ve lipid içerirler **(steroid sentezlerler).**
- Bu yüzden sarı-turuncu renkli görünürler.

Sertoli-Leydig Hücreli Tümör (Androblastom)

- Çocuk doğurma çağındaki genç kadınların tümörüdür. Genellikle tek taraflıdır. Histolojik olarak embriyonik testise benzer.
- **Androjen (dihidroepiandrosteron) salgılayıp** maskülen etkiler yapar. Kahverenkli tümördür. Leydig hücreleri, solid immature sertoli hücreleri, sarkomatöz stroma ve nadiren görülen heterolog elemanlar (müsinöz glandlar, kıkırdak gibi) tipik özellikleridir.
- **Leydig hücreli (hilus hücreli) tümörde Reinke kristalloid**leri bulunur.
- Çok **nadiren östrojen sentezlerler**.

Fibroma

- Fibroma stromal fibroblastlardan köken alır. Genellikle unilateraldir. Hormonel inaktiftir. 6 cm nin üzerinde genellikle asitle gelirler. Hidrotoraks genellikle tek taraflıdır ve sadece sağ taraftadır.
- **Meigs sendromu: Asit, hidrotoraks, overde tümör (en sık fibroma).**
- Fibroma ile ilişkili diğer bir sendrom bazal hücreli nevüs sendromudur.

Over Tümörleri/Seks Kord Stromal Tümörler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Granüloza hücreli tümörün tümör markerı...** İnhibin
2. **Lipid içeren, steroid sentezleyebilen ve makroskobik olarak sarı renkli görünen over tümörü...** Teka hücreli tümör

OVER TÜMÖRLERİ / METASTATİK TÜMÖRLER

1. Aşağıdakilerden hangisi, "Krukenberg tümörü" **olarak adlandırılır?** (Eylül 88)

A) Akciğer kanserinin lenf nodu metastazı
B) Over tümörünün peritona implantasyonu
C) Tiroid kanserinin lenf nodu metastazı
D) Meme kanserinin vertebra metastazı
E) Mide kanserinin overe metastazı

Doğru cevap: E

Çok önemli bir terminolojik tanımlama Krukenberg tümörüdür. Çok iyi bilmemiz gerekir.

Krukenberg tümörü, periton yoluyla, overde genellikle gastrik orijinli **taşlı yüzük hücreli karsinom** bulunmasıdır. Meme, pankreas ve biliyer trakttan da kaynaklanabilir. Sıklıkla her iki overde birden bulunur.

GEBELİK HASTALIKLARI

1. Koryon villuslarında, hidropik dejenerasyon, avaskülarizasyon ve trofoblastik proliferasyonla karakterize patolojik bulgular aşağıdaki hastalıkların hangisinde görülür? (Eylül 88)

A) Spontan abortus
B) Koryokarsinom
C) Mol hidatiform
D) Dış gebelik
E) Eklampsi

Doğru cevap: C

Komplet ve inkomplet mol farkları önemlidir, bilmemiz gerekir.

Mol hidatiform, plasental villuların tümörüdür. Makroskobik olarak uterus üzüm benzeri veziküler yapılarla doludur. Villuslarda **hidropik dejenerasyon, avaskülarizasyon** görülür. **hCG** düzeyi yüksektir. **Ağrısız vajinal kanama** ile bulgu verir. Uterus beklenenden büyüktür. % 10'u invazif mole ve % 2-3'ü koryokarsinoma dönüşür. Koryokarsinomda koryon villüs yoktur.

Komplet Mol

- **Boş ovumun X kromozomu taşıtan bir spermle döllenmesi** sonucu ortaya çıkar.
- Bütün kromozom içeriği **paternal (babadan)** olduğundan embriyogeneze müsaade etmez, **dolayısıyla fetal doku içermez.**

- **Tüm villuslar tümöral villus özelliğindedir.**
- Tüm koryonik epitelyal hücreler **diploiddir** (en sık 46XX, daha az oranda 46XY).
- 20 yaşından önce ve 40 yaşından sonra daha sık görülürler.
- Döllenmeden 12-14 hafta sonra ağrısız kanama ile gelirler.

İnkomplet Mol

- **Hem anne, hem baba** kromozomları vardır ve embriyo gelişimi olabilir.
- **Villusların sadece bir kısmı tümöraldir.**
- Trofoblastlar **triploiddir** (69 XXY gibi). Serum ve doku hCG'leri komplete göre daha az yükselmiştir.

Spontan abortus, genellikle kromozom anomalileri nedeniyle meydana gelen kendiğiğinden düşüktür.

Koryokarsinom, trofoblast hücrelerinden gelişen malign tümördür, HCG salgısı artar.

Dış gebelik, en çok tubada meydana gelir.

Eklampsi, 20. haftadan sonra hipertansiyon, proteinüri, ödem gelişmesi le karakterizedir.

"Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar ve Ayırıcı Tanısı" başlıklı şekile bakınız.

2. Koryokarsinomda aşağıdaki histopatolojik bulgulardan hangisi <u>görülmez</u>? (Eylül 93)

A) Sinsityotrofoblast
B) Sitotrofoblast
C) Atipik mitoz
D) Villüs formasyonu
E) Hücresel kromatinde artma

Doğru cevap: D

Koryokarsinom, primer ya da gebelik sonrası olabileceği için önemlidir ve morfolojik bulguların bilinmesi gerekir.

Koryokarsinom, 20.000 gebelikte bir görülür. % 50 mol hidatiformdan, % 25 düşükten, % 25 normal gebelikten çıkar. **Nekroz, sitotrofoblastlar ve sinsityotrofoblastlar, anaplazi ve anormal mitozlar** sıktır. **Villüs içermez.**

% 50 akcigere, vajinaya % 30-40, sonra beyin, karaciğer ve böbreğe metastaz yapar.

3. Gestasyonel koryokarsinomlar <u>en sık</u> nereye metastaz yapar? (Eylül 93)

A) Beyin
B) Karaciğer
C) Akciğer
D) Kemik
E) Kalp

Doğru cevap: C

Gestasyonel kanserlerin klinik özellikleri çok önemlidir.

Gestasyonel koryokarsinom:

- **Sitotrofoblastların ve sinsityotrofoblastların** tümörüdür.
- En sık **komplet molü** takiben gelişir. Ayrıca abortustan ve normal gebelikten de gelişebilir.
- Klinik olarak **kanlı akıntı ve yüksek hCG** (özellikle β subüniti) idrar ve kanda yükselir, uterus büyümesi yoktur.
- **Çok hemorajik, nekrotik bir tümördür.** Bazen sadece metastazından tanı konabilir.
- Koryonik villus içermez.
- **En sık akciğer yayılımı yapar.** Ayrıca vajene ve diğer uzak organlara da yayılabilir.
- Kemoterapi ile birlikte %100'e varan kürler elde edilmiştir (gonadlardan ortaya çıkan koryokanserin kemoterapiye yanıtı zayıftır).

4. Gebelik trofoblastik tümörü <u>en sık</u> hangi organa metastaz yapar? (Nisan 90)

A) Karaciğer
B) Akciğer
C) Beyin
D) Kemik
E) Tiroid

Doğru cevap: B

Gestasyonel kanserlerin klinik özellikleri çok önemlidir.

3. sorunun açıklamasına bakınız.

5. Akciğer ve beyine <u>en erken</u> metastaz yapan jinekolojik tümör aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 95)

A) Gestasyonel koryokarsinom
B) Endometriyum karsinomu
C) Over karsinomu
D) Serviks karsinomu
E) Vulva karsinomu

Doğru cevap: A

Gestasyonel kanserlerin klinik özellikleri çok önemlidir.

Tüm jinekolojik tümörleri düşündüğümüz zaman akciğere en erken metastaz yapan tümör **gestasyonel koryokarsinomdur.**

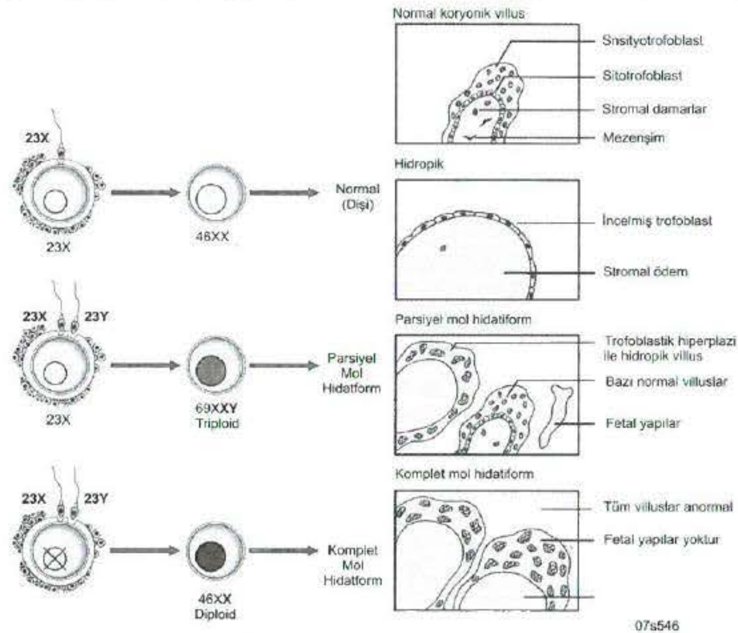
3. sorunun açıklamasına bakınız.

6. Otuz yaşındaki hastada, term gebeliği takiben görülen vajinal kanama sonrası yapılan biyopside, histolojik olarak çoğalan ve miyometriyuma invazyon gösteren fakat villüs oluşturmayan intermedier trofoblastlar görülmüştür.

Bu hastada <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 99)

A) Parsiyel mol
B) Komplet mol
C) İnvaziv mol
D) Plasenta accreata
E) Plasental sitotrofoblastik tümör

Doğru cevap: E



Mal Hidatiform. A- Genetik Analiz. Parsiyel mol triploid yapıdadır ve bir ovumun iki spermosit ile fertilizasyonu ile olur. B- Komplet mol diploid yapıdadır ve sadece paternal kromozomlar. Detaylar için şekle bakınız.

Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar ve Ayırıcı Tanısı

Plasental sitotrofoblostik tümör:

- **Miyometriyumu infiltre eden intermediate trofoblastlardan** (ekstravillöz trofoblast) köken alır.
- **HPL sentezler.** HPL kısa ömürlü olduğu için hCG ile izlenmelidir.
- Vakaların **yarısı normal gebelik sonrasında**, sonra abortus ve mol hidatiform sonrasında ortaya çıkar.
- Genelde lokal invazyon yapar. Metastaz nadir, KT cevap iyi değildir.

Mol hidatiform (komplet-inkomplet), plasental villuların tümörüdür. Makroskobik olarak uterus üzüm benzeri veziküler yapılarla doludur. Villuslarda **hidropik dejenerasyon, avaskülarizasyon** görülür. **hCG** düzeyi yüksektir.

İnvazif mol, benign mol ile koryokarsinom arasındadır. Lokal invazyon yapar, metastatik potansiyeli yoktur. **Villuslar miyometriyumu infiltre ederler**. Rüptür ve hemorajiye neden olurlar. Ligamanlara ve vajene kadar yayılım olabilir. Embolize olabilirler. İnvazyon nedeni ile küretaj yeterli değildir. Küretajdan sonra hCG hala yüksek olacaktır. Kemoterapi ile kür yakalanabilir.

Plasenta accreata, plasentanın rahim duvarına derin ve sıkı bir şekilde yapışmasıdır.

Gebelik Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Plasental inflamasyonların en sık nedeni....**erken membran rüptürü
2. **Plasental komplet molün özellikleri** ...Tüm villuslar tümöral, fetal doku yok, tüm kromozomlar babadan gelir, diploid patern (+) (En sık 46 XX), HCG çok yüksek
3. **Plasental inkomplet molün özellikleri**...Bazı villuslar tümöral, triploid patern (69 XXY), anne-baba kromozomu var, HCG daha az yüksek.
4. **Plasental komplet-inkomplet mol ayrımı...** Komplet mol p57 boyanmazken, inkomplet mol boyanır.
5. **Sito-sinsityotrofoblastların tümörü...** Koryokarsinom
6. **Plasental koryokarsinom etyolojisi.....**En sık komplet molü takiben sonra abortus ve normal gebelikten sonra.
7. **Plasental koryokarsinom en çok uzak metastazı nereye olur...**Akciğer
8. **Plasental koryokarsinom tümör markırı nedir...**HCG
9. **Plasental yatak trofoblastik tümör gelişmesi için en riskli durum....**Normal gebelik



ERKEK GENİTAL SİSTEM HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

PENİS HASTALIKLARI

1. **Bowen hastalığı ve Bowenoid papullozis aşağıdaki HPV tiplerinden hangisi ile en sık ilişkilidir?** (Eylül 2012)

   A) 1 B) 6 C) 11 D) 16 E) 31

Doğru cevap: D

Soru HPV tipleri ve yaptıkları lezyonlar üzerinden sorulmuş klasik bir soru.

Bowenoid papulozis **Bowen** hastalığına göre daha genç erişkinlerde görülen multipil kahverengi lezyonlar şeklinde, histopatolojik olarak Bowen hastalığından ayırımı mümkün olmayan bir lezyondur. Bowen hastalığında olduğu gibi Bowenoid papülozistede en sık etken HPV Tip 16'dır.

HPV tip 6 ve 11 benign kondilom, **16,18,31** ise premalign kondülomlar yapar.

2. **Penisin preinvazif skuamöz kanser lezyonu aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 98)

   A) Kondiloma akuminata B) Bowen hastalığı
   C) Yumuşak şankr D) Fimozis
   E) Hipospadias

Doğru cevap: B

Penis hastalıklarında çok az sayıda özel isimlerden oluşan terminoloji vardır. Az sayıda oldukları için spot soru şeklinde sorulur.

Bowen hastalığı deride görülen karsinoma insitu demektir. Sadece penise özgü değildir. **Deride, vulva** ve **oral kaviteyi de içine alanmukozal yüzeylerde de görülebilir.** Penis kanseri için premaligndir.

Kondiloma akuminatanın etkeni HPV'dir.

Yumuşak şankr, Haemophilus ducrei adı verilen bir bakteri tarafından oluşan bağışıklık bırakmayan, cinsel yolla bulaşan bir hastalıktır.

Fimozis, orifisin prepisyumun, glans penisin üzerinden retraksiyonuna imkan vermeyecek kadar küçük olduğu durumdur.

Penisin en sık konjenital anomalisi **hipospadias** ise üretranın penisin ventral yüzünde sonlanmasıdır.

Penis Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Penisin en sık konjenital anomalisi...** Hipospadias
2. **Epispadiasa en sık hangi anomali eşlik eder...** Ekstrofia vezika
3. **Glans penisin infamasyonuna verilen isim...** Balanit
4. **Glans penis ve prepisyum inflamasyonuna ne denir...** Balanopostit
5. **Prepisyum striktürüne ne denir...** Fimozis
6. **En sık penis malignitesi...** Skuamöz hücreli kanser
7. **Penisin skuamöz hücreli kanser etiyolojisi...** Sünnetsizlik, kötü hijyen, HPV 16,18
8. **Glans penisin eritemli prekanseröz lezyonu...** Queyrat eritroplazisi

TESTİS TÜMÖRLERİ

1. **Testis karsinomu gelişimi için en yüksek risk faktörü aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2002)

   A) Epispadias B) Kriptorşidizm
   C) Hipospadias D) Fimozis
   E) Peyronie hastalığı

Doğru cevap: B

Erkek genital sisteminde en sık sorulan soru testis tümörleridir. Kelime kelime bilinmesi önemlidir.

Testis tümörlerinde en önemli risk faktörü kriptorşisidzmdir, diğer risk faktörleri testiküler feminizasyon ve Kleinfelter sendromudur.

Kriptorşidizm, testisin skrotuma inmediği bir gelişim bozukluğudur. Germ hücre tümörlerinin, özellikle **seminom ve embriyonel karsinomun** sıklığında belirgin bir artışa eşlik eder. Testis atrofisi ve steriliteye neden olur.

Epispadias, ekstrofia vezika ile birlikte sık görülen, üretra deliğinin penisin dorsal yüzüne açıldığı bir anomalidir. Hipospadiastan daha seyrektir.

Hipospadias, üretra deliğinin penisin ventral yüzüne açıldığı bir anomalidir.

Fimozis, glans penis üzerine geri çekilmesi zor veya imkansız olan anormal derecede sıkı sünnet derisidir Doğuştan olabilir ya da inflamasyon veya travmadan kaynaklanabilir.

Peyronie hastalığı, penis dorsumunun subkutan fibrozisidir. İleri ya grubunda görülür

2. **Aşağıdakilerden hangisi testis kanseri insidansında artışa neden olur?** (Nisan 2007)

A) Kriptorşidizm
B) Granülomatöz orşit
C) Kabakulak
D) Sifiliz
E) Marfan sendromu

Doğru cevap: A

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Kriptorşidizm:

Testisin, skrotuma inememesi **kriptorşidizmdir. Normalde testis çölomik kaviteden gebeliğin üçüncü ayında inmeye başlar ve son iki ayında inguinal kanaldan geçip yerine oturur.** Doğumda hala yerine oturmamıştır. 1 yaşından önce tam teşhis koymak zordur. **İnmemiş testis**te **seminom** gelişme riski çok yüksektir. **Sağ testisi** biraz daha sık tutar. % 25 vaka bilateraldir. Atrofiye ve seminom gelişimine yol açar.

Granülomatöz orşit, kabakulak ve sifiliz gibi enfeksiyonlarda tümör insidansı artmaz.

Marfan sendromu elastik liflerde defekt ile meydana gelen bir fibröz yapı protein hastalığıdır. Testis kanserleri ile ilgisi yoktur.

3. **Altmış yaşından sonra testiste en sık görülen tümör aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 94)

A) Seminom
B) Malign lenfoma
C) Koryokarsinom
D) Yolk sak tümörü
E) Granuloza hücreli tümör

Doğru cevap: B

Testis tümörlerinin epidemiyolojisi önemlidir, çünkü bir çok organdaki malign tümörün aksine testisin primer malign tümörleri 30 yaş civarında en sık görülür. Yaşlılarda öncelik lenfomadır.

İleri yaşta en sık görülen testis tümörü primer değil metastatiktir ve lenfomadır.

Yolk sac tümörü, 3 yaşa kadar en sık testis tümörüdür.

Embriyonel karsinom, 20 - 30 yaş arasında sıktır.

Testisin en sık tümörü seminomdur. 30 yaş civarında ağrısız testis kitlesi şeklinde görülür.

Bunun bir formu olan **spermatositik seminom** ileri yaşta en sık görülen **primer testis tümörüdür** ve **en iyi prognozlu testis tümörüdür.**

4. Otuzaltı yaşındaki bir erkekte ağrısız testis büyümesi görülüyor.

Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2001)

A) Embriyonal karsinom
B) Lenfoma
C) Mikst tümör
D) Seminom
E) Yolk sac tümörü

Doğru cevap: D

Bir çok organdaki malign tümörün aksine testisin primer malign tümörleri 30 yaş civarında en sık görülür, bu nedenle seminomun tüm özellikleri çok önemlidir.

Seminom:

- **En sık testis tümörüdür.**
- En sık **30 yaş civarında** ağrısız kitle olarak ortaya çıkar
- **En radyosensitif** testis tümörüdür
- **Disgerminomun erkekteki karşılığıdır**
- En sık **klasik subtipi** görülür.
- **En iyi prognozlu olan ve ileri yaşta görülen varyantı spermatositik seminomdur.**
- **Kriptorşidizmde** en sık gelişen tümördür.
- Seminom **OCT3-4(+)/PLAP(+)/cKİT(+)/Nanog(+) eksprese eder.**
- Histolojik olarak, berrak sitopazmalı, glikojenden zengin hücrelerden oluşurlar.
- Çoğu vakada genellikle **T hücreleri**nden oluşan **lenfositik infiltrat** eşlik eder.
- Histolojide **fibröz septala**r görülür. Granülom içerebilir.
- **Az oranda beta-HCG yükselebilir** (Kaynağı sinsityotrofoblast).
- Metastazı varsa en sık bel ağrısına neden olur (retroperitoneal metastaza bağlıdır).
- **Pür seminomlar,** AFP ve hCG içermezken sadece % 10-15 seminomda sinsitotrofoblostlarda bulunduğundan **hCG** yüksek olarak ölçülebilir.
- Pür seminomlarda **plasental alkalen fosfataz** ile pozitif boyanır. Ektopik testiste (sağda sık) seminom gelişme riski çok artmıştır.
- **Seminom**lar başlıca **3 tipe** ayrılır;
  - Klasik (% 85)
  - Anaplastik (% 5 - 10)
  - Spermatositik (% 4 - 6)

Spermatositik Seminom Özelliklleri (Seminom ile karşılaştırması)

- Seminoma göre daha nadirdir
- Daha ileri yaşlarda görülür
- Prognoz daha iyidir
- Hitopatolojide lenfosit, granulom ve sinsityotrofoblast görülmez
- Ekstratestiküler lokalizasyonda görülmez.
- Diğer germ hücreli tümörlerle birliktelik yoktur
- İntratübüler germ hücreli neoplaziden gelişmez

Embriyonel karsinom ise daha genç 20-30 yaşlarda görülür.

Lenfoma yaşlılarda en sık görülen testis tümörüdür.

Mikst tümör testiste görülebilir, en sık teratokarsinom histolojisindedir.

Bebeklerde, en sık **yolk sac tümörü**(endodermal sinüs tümörü) izlenir. Hepatosellüler karsinom'daki tümör belirleyici olarak **alfa - feto protein** yükselmesi yolk - sac tümöründe de izlenir.

5. Otuz beş yaşında erkek hastanın sağ testisindeki şişlikten alınan biyopside iri şeffaf hücrelerin ince fibröz septumlarla lobüllere bölündüğü izleniyor Tümör hücreleri α - fetoprotein ve human koryonik gonadotropinle boyanmıyor, plasental alkalen fosfataz içeriyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2009)

A) Embriyonal karsinom B) Klasik seminom
C) Malign lenfoma D) Endodermal sinüs tümörü
E) Leydig hücreli tümör

Doğru cevap: B

Klinikle birleştirilmiş, güzel bir klinikopatolojik korelasyon sorusu. Soru, klinik bilgiyle birlikte immünohistokimya üzerinden labaratuvar bilgisini de ölçüyor. Soruda klasik seminom yönünden hastanın yaşı güzel seçilmiş. Testiste tek, ağrısız kitle akla hemen zaten testis malignitesini getirir. Seminomun berrak hücreli olduğunu, pür seminomların AFP ile boyanmadığını bilene kolay gelecek bir soru.

4. sorunun açıklamasına bakınız.

Testisin sert ve ağrısız büyümelerinin en önemli nedeni testis malignitesidir. Testis tümörlerinde, en sık rastlanan endokrin bozukluk **jinekomasti**dir. **% 90'ı** germ hücrelerinden gelişirler.

Seminom, tüm testiküler germ hücre tümörlerinin % 30'unu oluşturur **Tek bir** histolojik paternde **en sık** olarak izlenen **germ hücreli tümörleri**dir.

Leydig hücreli tümör, testisin seks kordundan köken alır, testosteron salgılar.

6. Otuz beş yaşında testiste kitlesi olan bir erkek hastada yapılan biyopside fibröz septalarla ayrılan geniş sitoplazmalı hücrelerden oluşan neoplazm saptanmıştır. İmmünohistokimyasal incelemede neoplastik hücrelerin insan koryonik gonadotropin (HCG) ve α - fetoprotein (AFP) ile negatif, plasental alkalen fosfataz (PLAP) ile pozitif olduğu saptanmıştır.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2010)

A) Embriyonal karsinom B) Koryokarsinom
C) Endodermal sinüs tümörü D) Matür teratom
E) Klasik seminom

Doğru cevap: E

Tümörler ve tümör belirleyicileri patolojinin kemikleşmiş başlıklarından birisidir.

Bu soruda marker özelliklerine bakmadan da klasik seminom cevabı verdirecek bazı ipuçları mevcut:

1) 35 yaşında bir erkekte testiste en olası kitle seminomdur.

2) Biyopside fibröz septalarla ayrılan geniş sitoplazmalı hücreler.

4. sorunun açıklamasına bakınız.

Tümörlerde klasik beklenen marker dağılımı şudur:

- **Endodermal sinus tümörü:** α - feto protein (AFP)
- **Koryokarsinom:** İnsan koryonik gonadotropin **(HCG)**
- **Embriyonal Karsinom: AFP + HCG**
- **Seminom:** Plasental alkalen fosfataz (**PLAP**) ve çok nadir olarak **HCG**

Teratomlarda hormon pozitifliği çok güçlü değildir, yanında mikst bir tümör elemanı söz konusu ise onun hormonu ağırlık kazanır.

- **Seminomun karşılığı olan over tümörü...** Disgerminom
- **İnmemiş testiste en sık malignite...** Seminom
- **İntratübüler germ hücreli neoplaziden en sık hangi tümör gelişir...** Seminom
- **En sık testis tümörü...** Seminom
- **En radyosensitif olan ve disgerminomun erkekteki karşılığı olan testis tümörü...** Seminom
- **İleri yaşta en sık görülen primer testis tümörü...** Spermositik seminom

7.

I. En sık görülen primer testis malignitesidir.
II. Germ hücreli tümördür.
III. Histopatolojik özellikleri overin disgerminomuna benzer.
IV. En sık 60'lı yaşlarda görülür.
V. Histopatolojisinde glandüler yapılar arasında atipik somatik dokular yer alır.

Klasik seminomla ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) I ve III B) II ve IV
C) I, II ve III D) I, II ve V
E) III, IV ve V

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Klasik seminom ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır? (Ağustos 2017 BENZERİ)

A) En sık görülen germ hücreli testis tümörüdür
B) Sıklıkla 30 yaş civarında görülür
C) Histopatolojide fibröz septalar ve lenfosit infiltrasyonu tipiktir
D) Radyosensitiftir
E) Histolojik özellikleri over teratomları ile benzerdir.

Doğru cevap: E

Erkek Genital Sistem Hastalıkları ve Patolojisi

Seminom ve diğer testis tümörleri en detaylı özelliklerine kadar bilinmelidir.

Seminom, overde görülen disgerminom ile benzer histolojik özelliklere sahiptir.

*****Histopatolojide somatik yapıların görüldüğü testis tümörü ise teratomdur.**

4. sorunun açıklamasına bakınız.

8. **Aşağıdaki germ hücreli testis tümörlerinden hangisi diğerlerine göre daha ileri yaşlarda görülür?** (Nisan 2016 Orijinal)

A) Koryokarsinom
B) Spermatositik seminom
C) Embriyonal karsinom
D) Yolk sac tümörü
E) İmmatür teratom

Doğru cevap: B

Kolay soru; yakın zamanda TUS'da spermatik seminom benzer şekilde sorulmuştu; tekrar sorusu.

Testis tümörleri genellikle genç yaş grubunda görülürler **(20-50 yaş arası); 60 yaş üstünde testisin en sık tümörleri lenfomalardır**; ancak spermatik seminom 65 yaş civarında görülen ve sıklıkla benign seyirli; ancak nadir izlenen bir tümördür.

Soru ileri yaş grubunda görülen primer malign testis tümörünü sorduğu için cevap spermatositik seminom olmalıdır.

Diğer şıklarda verilen non-seminamatöz testis tümörleri 20 yaş civarında sıklıkla saptanırlar (seminomdan daha genç).

4. sorunun açıklamasına bakınız.

9. Yirmi yaşında erkek hasta testis tümörü nedeniyle opere ediliyor. Tümörün patolojisinde belirgin nükleollü anaplastik epitelyal hücrelerin oluşturduğu alveolar, tübüler ve papiller yapılar görülüyor.

Bu hastada <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 98)

A) Klasik seminom **B)** Spermatositik seminom
C) Embriyonal karsinom **D)** Koryokarsinom
E) Teratom

Doğru cevap: C

Yukarıdaki tabloda gerek yaş grubu gerekse histolojik görünümü bakımından embriyonel karsinom tarif edilmektedir.

Embriyonel Karsinom

- **α-FP ve βHCG yükselebilir.**
- Seminomdan agresiftir.
- Mikroskopide **undiferansiye glandüler, alveoler, irregüler papiller yapılar içerir** (epitelyal görünüm hakim).
- **PLAP (+), sitokeratin (+), CD 30 (+) ve c KİT (-)** tir.
- Kesit yüzeyinde kanama görülebilir (Koryokarsinom gibi).

Klasik seminom, en sık 30 - 40 yaş grubunda görülürken, embriyonel karsinom 20 - 30 yaş grubunda görülür.

Testisin en sık görülen germinal tümörü **seminomdur**.

Spermatositik seminom, ileri yaşta en sık görülen primer malign testis tümörüdür.

Genel olarak genitoüriner sistem tümörleri içerisinde de tedaviye en iyi cevap veren tümörler testis tümörleridir.

Koryokarsinom vakalarının % 100'ünde hCG yüksek olarak ölçülür.

Teratom, germ hücresinin somatik hücre yönünde farklılaşması sonucu oluşur.

10. Testiste ağrısız şişlik nedeniyle başvuran 24 yaşındaki bir hastada, alfa fetoprotein ve human koryonik gonadotropin yüksekliği belirleniyor.

Bu hastada <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2001)

A) Seminom
B) Embriyonel karsinom
C) Tekoma
D) Granülosa hücreli tümör
E) Disgerminom

Doğru cevap: B

Yukarıdaki tabloda gerek yaş grubu gerekse histolojik görünümü bakımından embriyonel karsinom tarif edilmektedir.

9. sorunun açıklamasına bakınız

Tümörlerde klasik beklenen marker dağılımı şudur:

- **Endodermal sinus tümörü:** α - feto protein (AFP)
- **Koryokarsinom:** İnsan koryonik gonadotropin (**HCG**)
- **Embriyonal Karsinom: AFP + HCG**
- **Seminom:** Plasental alkalen fosfataz (**PLAP**) ve çok nadir olarak **HCG**

11. **Testiste embrional karsinom tanısı almış bir hastada kanda hCG yüksekliği aşağıdakilerden hangisi ile açıklanabilir?** (Eylül 2005)

A) İndiferansiye hücrelerin varlığı
B) Teratoma ait yapıların bulunması
C) Seminom komponentinin eşlik etmesi
D) Sinsityal hücrelerin bulunması
E) Tümörde geniş nekroz alanlarının bulunması

Doğru cevap: D

HCG salgısının hangi hücre tipinden kaynaklandığını soran bir histopatoloji sorusu.

hCG, sito ve sinsityotrofoblaslardan sentezlenir. Bu yüzden histolojik yapısında **sinsityotrofoblast** içeren bütün tümörler **hCG** salgılama yeteneğine sahiptir.

İndiferansiye hücreler embriyonel karsinomun en önemli özelliklerinden biridir, ama hCG salgılama yeteneği yoktur.

Seminomlarında % 10'unda sinsityal hücre ve **hCG**pozitifliği olabilir.

12. Çocuklarda en sık görülen testis tümörü aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 98)

A) Klasik seminom
B) Teratom
C) Spermatositik seminom
D) Yolk Sac
E) Koryokarsinom

Doğru cevap: D

Testis tümörlerindeki çeldirici epidemiyolojik olarak tümörlerin görüldüğü yaş aralıklarıdır.

Yolk Sac Tümör (Endodermal Sinüs Tümörü-infantil Embriyonel Karsinom):

- **Üç yaşın altında en sık** rastlanan testis tümörüdür.
- 3 yaşın altında **çok iyi prognoza** sahiptir.
- Erişkinlerde saf formu nadirdir ve embriyonel kanser ile kombine görülür.
- **α-FP salgılayabilir.**
- AFP ve α1 antitripsin ile pozitif eoznofilik hyalin globüller bulunur.
- **Schiller Duval cisimleri içerirler. (Glomeruloid yapı)**
- Patolojide dantel yapısı izlenir.

Seminom, 3 - 4. dekadlar arasında **en sık** görülen primer germ hücreli testis tümörüdür. Çocuklarda seyrektir.

Teratomlar % 10'u oluşturur. 1 - 3. dekadlar arası sıktır. Üç germinal tabakaya ait elemanlar görülebilir.

Spermatositik seminom, ileri yaşlarda testiste görülen tümördür.

En malign seyirli testis tümörü olan **koryokarsinom daha çok 15 - 25 yaş arası** görülür.

13. Testis tümörlerinde, alfa - fetoprotein aşağıdakilerin hangisinden köken alır? (Eylül 2006)

A) Yolk sak tümörü
B) Koryokarsinom
C) Seminom
D) Leydig hücreli tümör
E) Sertoli hücreli tümör

Doğru cevap: A

Testis tümörü sorularında önemli bir ipucu tümörün ürettiği marker'dır.

12. sorunun açıklamasına bakınız.

Tümörlerde klasik beklenen marker dağılımı şudur:

- **Endodermal sinus tümörü:** α - feto protein (AFP)
- **Koryokarsinom:** İnsan koryonik gonadotropin (HCG)
- **Embriyonal Karsinom: AFP + HCG**
- **Seminom:** Plasental alkalen fosfataz (**PLAP**) ve çok nadir olarak **HCG**

Leydig hücreli tümör testosteron salgılar.

Sertoli hücreli tümör az oranda androjen sentezleyebilir.

14. Üç yaşındaki hastanın testisinde glomerüle benzer yapılar içeren malign bir tümör ve kanında alfa fetoprotein yüksekliği saptanıyor.

Bu hastada öncelikle aşağıdakilerden hangisi akla gelmelidir? (Nisan 2013)

A) İmmatür teratom
B) Yolk kesesi tümörü
C) Seminom
D) Lenfoma
E) Embriyonel karsinom

Doğru cevap: B

Testis tümörü sorularında önemli bir ipucu hastanın yaşı ve tümörün ürettiği marker'dır.

12. sorunun açıklamasına bakınız.

İmmatür teratom: Testiste herhangi bir yaşta görülebilen malign teratomdur. İmmatür kemik, kas, nöronal yapılar, kıkırdak yapılarının izlendiği agresif bir tümördür.**Malignite immatür nöronal yapı ile doğru orantılıdır.**

Seminom: En sık görülen germ hücreli testis tümörüdür. Histolojide lenfositler ve fibröz septalar görülür.

Lenfoma: İleri yaşta en sık görülen testis tümörüdür. Primer değil metastatiktir.

Embriyonel karsinom: Anaplastiktir. Patolojide glandüler, papiller, tübüler yapılar içerir. Tümör marker'ı alfa fetoprotein ve beta-HCG'dir. Patolojide nekroz ve kanama görülebilir (Koryokanser gibi).

15. En malign testis tümörü aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 90)

A) Yolk sac
B) Embriyonel karsinom
C) Koryokarsinom
D) Seminom
E) Teratom

Doğru cevap: C

Bu sorudaki ipucu testis kanserlerindeki prognoz özelliğidir.

Testisin germ hücreli tümörlerinin hepsi maligndir. Prognostik olarak en kötüsü **koryokarsinomdur.**

Koryokarsinom, en sık **akciğere** metastazı yapar. **Koryokarsinom** son derece malign davranış gösteren testis tümörüdür. Agresif davranmasına rağmen genellikle testiküler genişleme yapmaz ve sadece küçük bir **palpabl nodül** saptanır. Kan yoluyla metastaz yapar. Hemoraji ve nekroz sıktır.% 100 **HCG** artışı vardır.

16. Sol testisinde kitle ve akciğerinde multipl, kanamalı ve nekrotik nodüller gözlenen erişkin bir hastada, serumda HCG seviyesi yüksekliği saptanıyor.

Bu hastadaki HCG hormonunun hücresel kaynağı aşağıdakilerden hangisi olabilir? (Mayıs 2011)

A) Yolk sak hücreleri
B) Embriyonal karsinom hücreleri
C) Sitotrofoblastlar
D) Sinsityotrofoblastlar
E) Leydig hücreleri

Doğru cevap: D

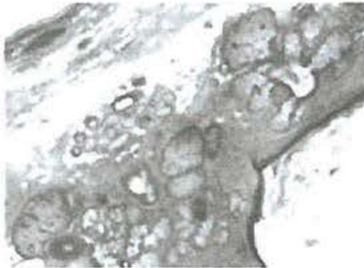
Yine bir yorum sorusu. Testis tümörünün tümör markerları sorgulanmaktadır. Ancak şıklar bir miktar kazık.

Hastanın akciğerinde multipl, kanamalı ve nekrotik nodüllerin izlenmesi metaztazı düşündürmektedir. Testisteki kitle ise primer odaktır. Serumda HCG yükselmesi tanının koryokarsiyom olduğunu düşündürmektedir. Koryokarsinom sito ve sinsityotrofoblastlardan gelişen bir tümördür. Şıklarda her iki hücrenin de olması sorunun zor olmasına neden olmuştur. Ancak **HCG'nin kaynağı sinsityotrofoblastlardır.**

Testis tümörleri tümör markerları:

- **Alfa feto protein:** Yolk sac tümör
- **Alfa feto protein ve beta HCG:** Embriyonel karsinom
- **Beta HCG:** Koryokarsinom
- **Leydig hücreleri** testosteron salgılar.

17.



Dört yaşındaki erkek çocuğun sağ testisinde 5 cm çapında kitle saptanıyor. Yukarıda bir hastanın orşiektomi materyalinin histopatolojik görüntüsü verilmiştir.

Buna göre bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2014 Orijinal)

A) Embriyonel karsinom
B) Seminom
C) Teratom
D) Koryokarsinom
E) Yolk sak tümörü

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Her üç germ yaprağından köken alan ve overde, testiste ya da orta hat embriyonel artıklarından gelişebilen neoplaziye ne ad verilir? (Eylül 2014 BENZERİ)

A) Spermatositik seminom
B) Leydig hücreli tümör
C) Teratom
D) Sertoli hücreli tümör
E) Embriyonel karsinom

Doğru cevap: C

Sorudaki H&E preparat resmi kistik ve solid alanlar barındıran, kistik alanların yüzeyi epitel ile döşeli olması yanı sıra bu büyütmeden çok net olmamakla birlikte solid alanlarda matüre yakın sebaseöz alanlara uyan yapılar içermesi nedeniyle öncelikle teratom düşündürmektedir.

- **Teratom:** Çocukluk çağında nadir görülmekle beraber yolk sac tümöründen sonra ikinci sıklıkta görülmektedir. Matür ve immatür formları bulunur. Ektodermal, mezodermal ve endodermal yapılardan (epitel, sebaseöz doku, kıkırdak, kıl veya diş vs...) oluşur. Puberteden önce matürler benign, immatürler malign iken puberteden sonra tüm teratomlar maligndir. Teratomlar her yaşta görülebilirler.
- **Embriyonel karsinom:** Alveoler, tübüler ve papiller yapılardan oluşan tümöral alanlar ve kanda hem alfa-feto protein hemde HCG artışı tümör için tipiktir.
- **Seminom:** Testisin en sık tümörüdür (tüm yaşlar baz alındığında). Fibröz septalarla ayrılmış tümör hücreleri ve lenfosit infiltrasyonu görülür. Radyosensitiftir. Anaplastik tipi kötü prognozlu iken spermatositik seminom daha yaşlı kişilerde görülen daha iyi prognozlu formudur.
- **Koryokarsinom:** Testisin en malign tümörüdür. İleri derecede malign ve metastaz riski yüksektir. Bazen primer odak kaybolabilir. Tümör metastazları ile devam eder. Kanda HCG artışı izlenir.
- **Yolk sac tümör:** Çocukluk çağının en sık testis tümörüdür. İçerisinde schiller duval (glomeruloid) cisimcikler bulundurur. Kanda alfa-feto protein artışı vardır.
- **Spermatositik seminom:** Yaşlılarda görülen, klasik tipe göre daha iyi diferansiye, iyi prognozlu seminom tipidir.
- **Sertoli-Leydig hücreli tümör:** Testisin non-germinal seks kord stromal tümörleridir. Androjen salgılayarak puberte prekoksa neden olabilirler.

Histolojik yapılar ve ilişkili olduğu hastalık isimleri:

- **Reinke kristalleri...** Leydig hücreli tümör
- **Schiller- Duval cisimcikleri...** Endodermal sinüs tümörü
- **Call- Exner cisimcikleri...** Granüloza hücreli tümör
- **Psammom cisimciği...** Menengiom, papiller tiroid kanseri, seröz over tümörü
- **Michalis- Gutman cisimciği...** Malakoplaki

- **Homer-Wright rozetleri...** Nöroblastom, medulloblastom
- **Flexner- Wintersteiner rozetleri...** Retinoblastom
- **Councilman cisimciği...** Hepatosit apoptozu sonrası görülen apoptotik cisimcik

18. Germ hücreli tümörler içerisinde testiste en az rastlanan tümör aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2014 Orijnal)

A) Seminom B) Yolk sac tümörü
C) Embriyonel karsinom D) İmmatür teratom
E) Dermoid kist

Doğru cevap: E

Testis tümörlerin sıklığını soran bir soru!

Seminom en sık görülen testis tümörüdür. Özellikle 30 yaş civarında görülür.

Yolk-sac tümörü infantta en sık görülen germ hücreli testis tümörüdür.

Embriyonel kanser: 20-30 yaş civarında sık görülür. Seminom haricindeki germ hücreli tümörlere %85 oranında eşlik eder. Saf embriyonel kanser %2 görülür. AFP ve B-HCG artışı ile karakterizedir.

Teratomlar: % 5 oranında görülür.

- **Matür kistik teratom:** 3 germ yaprağı içeren tümördür. Erişkin dokuları içerir. Overde sinonimi dermoid kist iken testiste dermoid kist farklı bir tümördür.
- **İmmatür teratom:** Matür kistik teratoma göre daha nadirdir. Embriyonel komponent içerir.
- **Dermoid kist:** Saf kıl+sebase doku içerir. Testiste çok nadirdir. Overde eşleniği matür kistik teratomdur.
- **Epidermoid kist:** Skuamöz epitel+keratin içerir. Nadirdir.

Teratomlarda non-germ hücreli komponent malignleşebilir ve **'malign transformasyon gösteren teratom'** olarak adlandırılır. Burada skuamöz hücreli kanser, müsin sekrete eden adenokanser ve sarkom oluşabilir.

Teratom prognozu: Matür kistik teratomlar puberteden önce benign iken puberteden sonra matür ve immatür teratomlar maligndir.

Testis dermoid ve epidermoid kisti her zaman benigndir ve çok nadirdir.

Over matür kistik teratomu dermoid kist olarak bilinirken testis dermoid kisti matür kistik teratom değildir.

İntratübüler germ hücreli neoplazi inmemiş testiste görülen ve maligniteye predispozan bir patolojidir. Teratom, yolk sac ve spermositik seminom bu patolojiden gelişmez.

"Testis Tümörleri" başlıklı tabloya bakınız.

19. Aşağıdakilerden hangisi germ hücreli testis tümörlerinden biri değildir? (Eylül 2015 Orijinal)

A) Spermatositik seminom
B) İmmatür teratom
C) Koryokarsinom
D) Leydig hücreli tümör
E) Embriyonal karsinom

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisi testiste görülen seks kord stromal kökenli bir tümördür? (Eylül 2015 BENZERİ)

A) Teratom B) Seminom
C) Yolc sac tümörü D) Leydig hücreli tümör
E) Koryokarsinom

Doğru cevap: D

Testis tümörlerinde soru çözerken ilk adım olarak tümörlerin sınıflamasından başlamalıyız.

Testis Tümörleri

Tümör	Yaş piki	Morfoloji	Tümör markerı
Seminoma	40-50	Büyük, üniform, poligonal, berrak sitoplazmalı hücreler, PAS +; stroma az ve lenfositten zengin	% 10 olguda hCG
Embriyonal karsinom	20-30	Kötü diferansiye epiteliyal adalar, pleomorfik hücre tabaka ve kordonları, papiller formasyon, Yolk sac ve Koryokarsinom hücreleri içerebilir	% 90 hCG ve/veya AFP
Yolk-sac tümör	3	Kötü diferansiye endotelium benzeri kübik veya kolumnar hücreler; Schiller Duval cisimleri	% 100 AFP
Koryokarsi nom (pür)	20-30	Villüs formasyonu olmaksızın sito ve sinsisyotrofoblastik türceler, tümörde yoğun kanama ve nekroz	% 100 hCG
Teratoma	Tüm yaşlar	Üç germ yaprağını içeren farklı oranda diferansiye yapılar	% 50 hCG ve/veya AFP
Mikst tümör	15-30	**(en sık teratom + embriyonal karsinom; teratokarsinom)** Değişik oranda teratom ve embriyonal karsinom alanları	% 90 hCG ve/veya AFP

Testis tümörlerinin sınıflandırması
GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER
• Bir histolojik paternli tümörler • Seminoma (en sık) - Spermatositik seminoma • Embriyonel karsinoma • Yolk sak tümörü (infantil tip embrionel karsinom) • Poliembriyoma • Koryokarsinom • Teratom • Matür teratom • İmmatür teratom • Malign transformasyon gösteren tip • Birden fazla histolojik patern içeren tümörler • Embriyonel kanser + teratoma • Koryokarsinoma ve diğer tipler • Diğer kombinasyonlar
SEKS KORD STROMAL TÜMÖRLER
• İyi diferansiye tipler • Leydig hücreli tümörler • Granüloza hücreli tümörler • Sertoli hücreli tümör

Leydig Hücreli Tümör (Hilus hücreli tümör)

- **Reinke kristalleri** içerir.
- **Testosteron ve/veya östrojen salgılarlar.** Jinekomasti-Puberte prekoksa neden olabilirler.
- Lipid, lipofuscin içerebilir.
- %10 maligndir.

20. Aşağıdakilerden hangisi germinal olmayan testis tümörüdür? (Nisan 99)

A) Seminom
B) Teratom
C) Koryokarsinom
D) Leydig hücreli tümör
E) Embriyonel karsinom

Doğru cevap: D

Testis tümörlerinde soru çözerken ilk adım olarak tümörlerin sınıflamasından başlamalıyız.

19. sorunun açıklamasına bakınız.

21. Reinke kristalleri aşağıdaki tümörlerden hangisi için patognomoniktir? (Eylül 98)

A) Disgerminoma
B) Dermoid kist
C) Hilus hücreli tümör
D) Seröz kistadenoma
E) Granüloza hücreli tümör

Doğru cevap: C

Tümörlerde görülen tanı koydurucu özel cisimcikler çok önemlidir.

Reinke kristalleri Leydig hücreli tümörlerde görülür.

Histolojik yapılar ve ilişkili olduğu hastalık isimleri:

- **Reinke kristalleri...** Leydig hücreli tümör (Hilus hücreli tümör)
- **Schiller- Duval cisimcikleri...** Endodermal sinüs tümörü
- **Call- Exner cisimcikleri...** Granüloza hücreli tümör
- **Psammom cisimciği...** Menengiom, papiller tiroid kanseri, seröz over tümörü
- **Michalis- Gutman cisimciği...** Malakoplaki
- **Homer-Wright rozetleri...** Nöroblastom, medulloblastom
- **Flexner- Wintersteiner rozetleri...** Retinoblastom
- **Councilman cisimciği...** Hepatosit apoptozu sonrası görülen apoptotik cisimcik

22. Aşağıdaki testis tümörlerinin hangisinde, ışık mikroskopisinde lipokrom pigmenti ve Reinke kristaloidleri görülür? (Nisan 2009)

A) Seminom
B) Leydig hücreli tümör
C) Embriyonal karsinom
D) Sertoli hücreli tümör
E) Yolk kese tümörü

Doğru cevap: B

Özel cisimler ve nerede görüldüklerinin her zaman potansiyel bir soru olabileceğini unutmayın!!!

21. sorunun açıklamasına bakınız

Testis Tümörleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Germ hücreli testis tümörleri ile seks kord stromal tümörlerin farkları...** Germ hücreli tümörler genellikle malign iken seks kord stromal tümörler genellikle benigndir. Ayrıca germ hücreli tümörler i(12) anomalisi içerirler .
2. **İnmemiş testis için spesifik displastik histoloji...** İntratübüler germ hücreli neoplazi
3. **İntratübüler germ hücreli neoplaziden gelişmeyen testis tümörleri...** Spermatositik seminom, yolk sac tümör, pediatrik teratom
4. **En sık benign paratestiküler tümör...** Adenomatoid tümör
5. **En sık paratestiküler tümörün köken aldığı yer...** Epididim
6. **Çocukta en sık paratestiküler malignite...** Rabdomiyosarkom
7. **Erişkinde en sık paratestiküler malignite...** liposarkom
8. **Testis tümörü risk faktörleri...** İnmemiş testis, Klinefelter sendromu, testiküler feminizasyon
9. **Germ hücreleri undiferansiye olursa gelişen tümör...** Seminom

10. **Germ hücreleri somatik hücreye dönüşürse gelişen tümör...** Teratom
11. **Germ hücreleri endoderme dönüşürse gelişen tümör...** Endodermal sinüs tümörü
12. **Germ hücreleri ektoderme dönüşürse gelişen tümör...** Embriyonel kanser
13. **Germ hücreleri trofoblasta dönüşürse gelişen tümör...** Koryokanser
14. **Seminom-Spermatositik Seminom farkları...** Spermatositik seminom daha nadir, ileri yaşta görülür, prognoz daha iyi, lenfosit yok, granülom yok, sinsityotrofoblast yok, ekstratestiküler lokalizasyon yok, diğer germ hücreli tümörlerle birliktelik yok, intratübüler germ hücreli neoplaziden gelişmez
15. **Seminomun immünhistokimyası...** OCT3/4(+), PLAP(+), cKİT(+), Nanog(+)
16. **Embriyonel kanser immünhistokimyası...** PLAP (+), sitokeratin (+), CD 30 (+) ve c KİT (-)
17. **Kesit yüzeyinde hemoraji olan testis tümörleri...** Koryokanser ve embriyonel kanser
18. **Testis teratomlarının prognozu...** Puberteden önce matür kistik teratomlar benign iken immatür teratomlar maligndir. Ancak puberteden sonra teratomların patolojisine bakılmaksızın hepsi malign seyreder.

PROSTAT TÜMÖRLERİ

1. **Aşağıdakilerden hangisi prostat kanserinin başlıca morfolojik özellikleri arasında yer almaz?** (Aralık 2010)

A) Asiner patern
B) Sık mitozlar
C) Belirgin nükleoluslar
D) İri nükleuslar
E) Bazal tabaka hücrelerinde kayıp

Doğru cevap: B

Sorunun amacı prostat karsinomu tanısında kullanılan temel morfolojik kriterlerin sorgulanmasıdır.

Prostat kanseri:

- **Erkeklerde en sık görülen malign organ tümörüdür.**
- **Etyoloji:**
  - Aşırı yağlı yiyecek, kömürde pişmiş kırmızı et ve androjenler rol oynar. 1. Derece akraba hikayesi, BRCA-2 ve HOXB13 mutasyonu riski attırır. Androjen regüle eden TMPRSS2 - ETS (ERG-ETV1) gen mutasyonu prostat kanserinde sıklıkla görülür. **Androjenler çok önemlidir.**
  - Prostat kanserinde en çok genetik değişiklik TPRSS2-ETS füzyon geni ve PI3K/AKT sinyal yolağında artıştır.
  - Lökopenler (domateste bol miktarda bulunur), soya ürünleri ve vitamin D koruyucudur.
- **Morfoloji:**
  - %70 **periferik zonda (posterior)** olur ve bu yüzden **rektal palpasyonla** hissedilebilmektedir.
  - Periferik olduğundan bası semptomu az olur ve daha geç farkedilir.
  - Bölgesel lenf nodlarına erkenden metastaz olabilir. Çevre dokulara, mesane duvarına yayılabilir.
  - Alt genitoüriner yapıları rektumdan ayıran **Denonvillier fasyası** tümörün posterior yayılımını genellikle engeller. Bu yüzden rektum invazyonu nadirdir.
- **Histopatoloji:**
  - **PIN** (prostatik intraepitelyal neoplazi) zemininde gelişirler (HPİN-LPİN)
  - Mikroskobik olarak çoğu **asinik hücreli adenokarsinomdur.**
  - Histolojik derecelendirmesi **Gleason skorlaması** ile yapılır.
  - Gleason skorlaması prognozu gösterir. **Grade yükseldikçe prognoz kötüleşir.**
  - Gleason skorlaması **2-10** arasında değişir (rakam büyüdükçe kötü).
  - Gleason skorlamasında **histolojik tümör gland formasyonu** (büyüme paterni)+infiltrasyona bakılır.
  - **Patolojide:**
    - Glandlar **tek katlı kübik veya kolumnar** epitelle döşelidir.
    - Glandlar normalden küçüktür, sıktır ve **bazal tabaka içermez.**
    - Nukleus büyük ve 1 veya daha çok nükleolus içerir.
    - Pleomorfizm görülmez.
    - **Mitoz sık değildir.**
- **Klinik:**
  - **Kemik metastazları** (özellikle vertebra) sıktır ve osteolitik ya da daha da sık olarak osteoblastik natürde olabilirler.
  - Osteoblastik metastaz varlığı erkekte ilerlemiş prostat kanseri için tipiktir ve metastaz alanında reaktif yeni kemik yapımı olmasıdır. Bu hastalarda hiperkalsemi gelişme oranı düşer.
  - Lenf nodlarından **obturatuvar lenf nodu** metastazı sıktır.
  - Serum prostat-spesifik antijen ölçümü **(PSA)** erken prostat kanser teşhisi için sık kullanılır.

- PSA normal ve tümöral prostat tarafından üretilir. PSA'nın zaman içindeki değişim oranını bulmak (PSA hızı) ya da PSA değerinin prostat büyüklüğüne oranını hesaplamak (PSA densitesi) gibi yöntemler nodüler hiperplazi, prostatit ve karsinomlarda ayırıcı tanıya gitmekte yardımcı olabilir.
- **PSA'nın yanında PCA3 artışı kanser tanısı için önemlidir.**
- **İdrarda PCA3 ve TMPRSS2-ERG füzyonunun görülmesi tek başına PSA'dan daha sensitif ve spesifiktir.**
- **Alfa-methylacyl-CoA racemase (AMACR) yeni markır.**
- **PAP (asit fosfataz) da tanıda kulllanılabilir.**
- Kesin tanı rektumdan girilerek yapılan **iğne biyopsisi** ile konur.
- En kötü prostat kanser tipi **küçük hücreli (nöroendokrin)** kanserdir.

Yüksek mitoz oranı sıklıkla prostat karsinomlarında saptanan bir veri değildir.

Prostat karsinomlarının en karakteristik özelliği **yavaş** seyirli olmalarıdır ve bu tümör hücrelerinin sıklıkla **düşük grade** (hücresel atipi ve özellikle de mitozun az olması) olmalarının bir sonucudur. Bu nedenle prostat karsinomlarının **mikroskopik tanıları genellikle zordur** ve özellikle **bazal tabaka hücrelerinde kayıp (tek sıralı hücre dizilimi), iri nükleus, belirgin nükleolus ve tipik asiner yapının saptanması** tanıda kullanılan parametrelerdir.

Asiner patern, birbirine benzer çapta, küçük yuvarlak gruplaşmaları tanımlar, prostat karsinomunda yol gösterici bir veridir.

Belirgin nükleolus, prostat karsinom hücrelerinin çevre normal prostat epitelinden ayrımında kullanılan en önemli morfolojik bulguların başında yer alır.

İri nükleus, prostat epitelinde displazi ve karsinom yönünde bir ipucudur ve malignite yönünde temel bulgulardandır.

Bazal tabaka hücrelerinde kayıp, prostat karsinomu tanısında en güvenilir bulgudur ve zorlanılan biyopsilerde sıklıkla başvurulan yöntem bazal tabaka hücrelerindeki kaybın immünhistokimyasal yöntemlerle (yüksek molekül ağırlıklı keratin ve p63 kullanılarak) gösterilmesidir.

2. **Aşağıdakilerden hangisi prostat adenokarsinomunun <u>kesin tanısı</u> için gereklidir?** (Eylül 2016 Orijinal)

A) Kistik gland formasyonu
B) Gland lümenlerinde corpora amylacea varlığı
C) Glandlarda bazal hücre kaybı
D) İntrasitoplazmik lipofuksin pigment varlığı
E) Stromada fibromusküler hipertrofi

Doğru cevap: C

Erkeklerde en sık görülen kanser olan prostat adenokarsinomu histopatolojisi ile ilgili ayrıntı bilgiyi ölçen erkek genital sistem sorusudur. Diğer yandan benign prostat hiperplazisinin histopatolojik bulgularını biliyorsak, seçeneklerden eleme yoluyla da soru yapılabilmektedir.

Prostat adenokarsinomu histopatolojisi:

- Glandlar küçük, sık
- **Bazal tabaka içermez.**
- Mitoz sık değildir.
- Prostat glandlarını döşeyen küboidal epitel tabakasının arasına serpilmiş **bazal hücreler,** aynı meme duktuslarındaki küboidal hücrelerin tabanına yerleşmiş **miyoepitel hücreleri** gibi, malign tümöral proliferasyonlarda kaybolur. Bu tümöral glandla, benign glandları ayırmakta kullanılır.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Kistik gland formasyonu, sadece prostat için değil diğer organlar için de maligniteyi destekleyen bir bulgu değildir.

Gland lümenlerinde proteinöz bir material olan **corpora amylacea** varlığı ve stromada fibromusküler hipertrofi **benign prostat hiperplazisinde** görülen bulgulardır.

Lipofuksin pigmenti, hücrelerde geçmişteki serbest radikal hasarını gösteren kahve-sarı renkli bir pigmenttir. Hücre hasarlarından sonra lizozomlar tarafından yeterince parçalanamayan **lipid** partiküllerinden oluşur. İntrasitoplazmik lipofuksin pigment varlığı; **yaşlılarda, malnutre ve kaşektik hastalarda görülür.**

3. **Prostat kanserinde aşağıdaki enzimlerden hangisi daha çok artar?** (Eylül 95)

A) Asit fosfataz
B) ALP
C) SGOT
D) LDH
E) Gama glutamil transferaz

Doğru cevap: A

1. sorunun açıklamasına bakınız.

4. **Gleason histolojik derecelendirme sistemi aşağıdaki tümörlerden hangisi için geçerlidir?** (Nisan 97)

A) Over
B) Mesane
C) Prostat
D) Meme
E) Böbrek

Doğru cevap: C

TUS'ta en fazla sorulan derecelendirme!!!

1. sorunun açıklamasına bakınız.

5. **Gleason derecelendirme sisteminin prostat karsinomunda sık kullanılmasının nedeni aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2005)

A) Lenfatik mikrometastazların belirlemesi
B) Prognozla iyi korelasyon göstermesi
C) PSA yüksekliği ile paralellik göstermesi
D) Uzak metastazların belirlenmesi
E) Kapsül invazyonunu belirlemesi

Doğru cevap: B

TUS'ta en çok sorulan grade sistemi olan Gleason'un özelliklerini bilmek zorundayız.

Gleason sokarlaması, prostat kanserinde **histolojik derecelendirme** için kullanılır. Skor yükseldikçe tümör prognozu kötüleşecektir.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

6. **Prostat kanserinin en sık uzak metastaz yaptığı yer aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 93)

A) Dalak
B) Karaciğer
C) Kemik
D) Beyin
E) Kalp

Doğru cevap: C

Prostat kanserinin klinik metastaz alanlarını iyi bilmemiz gerekiyor.

Prostat karsinomalarının çoğu **adenokarsinomdur**. Uzak metastaz en sık kemiklere olur.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

- Kemiklere osteoblastik metastaz yapan başka tümörler olsa da osteoblastik metastazı osteolitikten fazla olan prostat kanseridir.

7. **Prostat kanserinin en sık metastaz yaptığı yer aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2001)

A) Karaciğer
B) Dalak
C) Lumbar vertebralar
D) Böbrek
E) Beyin

Doğru cevap: C

Prostat kanserinin klinik metastaz alanlarını iyi bilmemiz gerekiyor.

Prostat kanserleri, özelikle kemik sistemine (pelvis, kosta ve vertebralar) metastaz yapar. **Osteoblastik** veya **osteoklastik** olabilir. ****Prostat kanseri paravertebral pleksus (Batson venleri) ile vertebraya metastaz yapar.**

8. **Prostat kanserinde prognozu belirleyen en önemli kriter aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 99)

A) PSA seviyesi
B) Derecesi
C) Evresi
D) Hematüri
E) Skuamöz metaplazi varlığı

Doğru cevap: C

Prostat kanserinin prognozunu belirleyen faktörler çok sık sorulur.

Prostat kanseri, en sık görülen ürolojik kanserdir. Prostat kanseri histolojik olarak değişik diferansiyasyon derecelerinde **adenokarsinomlardır.** Çoğunlukla **diferansiyasyon derecesi** ve **evresi** ile prognoz arasında mükemmel bir bağlantı vardır.

Diğer karsinomlarda olduğu gibi en önemli prognoz kriteri tümörün evresidir.

- **PSA ölçümü** erken **prostat kanseri** teşhisi için sık kullanılır. Ayrıca **PSA hızı,** PSA değerinin prostat büyüklüğüne oranı **(PSA dansitesi)** nodüler hiperplazi, prostatit ve karsinomlarda ayırıcı tanıya gitmede yardım eder.

9. Rektal muayenede sert bir nodül ele gelen 75 yaşındaki erkek hastanın serum PSA düzeyi 20 ng/ml olarak saptanıyor.

Bu hastanın prostat biyopsisinde aşağıdakilerden hangisinin izlenme olasılığı en yüksektir? (Eylül 2007)

A) Adenokarsinom
B) Enfarktüs
C) Kronik prostatit
D) Leiyomiyom
E) Benign prostat hipertrofisi

Doğru cevap: A

Prostat kanserine tanısal yaklaşımı mutlaka bilmemiz gerekir.

Prostat Karsinomu, erkeklerde **en sık** görülen kanserdir. 50 yaş üzerinde erkeklerde kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırayı alır.

Tanıya yönelik olarak: **Rektal muayene + PSA ölçümü + Prostat biyopsisi** basamakları kullanılır.

Enfarktüs, organın iskemik nekrozunu ifade eder, soruda verilen bulgularla ilişkisizdir.

Kronik prostatit, bakteriyel bir enfeksiyondur.

Leiyomiyom, düz kas kaynaklı bir tümördür ve kanda PSA artışına yol açmaz.

Benign prostat hipertrofisinde PSA yükselir ama tümör santral bölgedeki tranzisyonel zondan geliştiği için üretrayı sıkıştırır, rektal muayenede sert nodül olarak saptanmaz.

- Tümör markerlerinin değerleri TUS'ta genel olarak soruda verilmez. Ama PSA veriliyor. 10ng/ml üzerindeki değerler üzerindeki değerler pek masum değildir.

10. Prostat kanserinin rektal muayenede saptanabilmesinin nedeni aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2008)

A) Sıklıkla nodüler hiperplazi ile birlikte olması
B) Posteriorda periferik zonda yerleşmesi
C) Üretral kanalı oblitere etmesi
D) Lokal lenf nodlarına yayılması
E) Glandların kistik genişleme göstermesi

Doğru cevap: B

Prostat kanserinin muayenede rahat yakalanmasının sebebini çok iyi bilmemiz gerekir.

Yine kolay bir erkek genital sistem sorusu. Prostat erkeklerde **en sık** organ kanseridir. Benign prostat hiperplazisi, prostatın **transizyonel zon**undan gelişirken, prostat kanserleri **perifer ve posteriorundan** gelişir. Muayenede sert ve tek kitle olarak ele gelir, prostat kanserlerin büyük kısmı anatomik lokalizasyonuna bağlı olarak **rektal tuşe** ile tanınır. Rektum ile periferik prostat dokusu komşu olmalarına rağmen prostat kanserleri rektuma nadiren metastaz yaparlar. Bu metastazı önleyen doku rektum ile periferik prostat dokusu arasında bulunan **Denonvilier fasyası**dır.

Prostat Tümörleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Meme duktuslarındaki miyoepitel hücrelerinin prostattaki karşılığı...** Bazal hücreler
2. **Prostat malign tümöral proliferasyonlarında hangi hücreler kaybolur...** Bazal hücreler (meme duktuslarındaki miyoepitel hücreleri gibi)
3. **Prostat kanseri etyolojisi...** Aşırı yağlı yiyecek, kömürde pişmiş kırmızı et ve androjenler rol oynar. 1. Derece akraba hikayesi, BRCA-2 ve HOXB13 mutasyonu riski attırır. Androjen regüle eden TMPRSS2 - ETS (ERG-ETV1) gen mutasyonu prostat kanserinde sıklıkla görülür.
4. **Prostat biyopsi materyali alfa-methylacyl-CoA racemase (AMACR) ile boyanıyor ise en olası tanı...** Prostat kanseri
5. **Prostat kanserinde taramada PSA'dan daha sensitif ve spesifik olan belirteçler...** İdrarda PCA3 ve TMPRSS2-ERG füzyonunun görülmesi
6. **Gleason skorlamasında bakılan parametreler...** Gland formasyonu (büyüme paterni) ve infiltrasyona
7. **Akut bakteriyel prostatitin en sık nedeni...** E.coli
8. **En sık prostatit tipi...** Kronik abakteriyel prostatit
9. **Granülomatöz prostatitin en sık nedeni...** Mesane kanseri nedeniyle intravezikal BCG kullanılması
10. **Prostat duktuslarında skuamöz metaplazi ve prostatta enfaktın görüldüğü hastalık...** Benign prostat hiperplazisi



MEME HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

MEMENİN İNFLAMASYONLARI

1. Geçirilmiş travma hikâyesi olan 42 yaşındaki kadın hastaya memede kitle nedeni ile yapılan mamografide kalsifikasyon odakları saptanmıştır. Yapılan biyopside kitle çevresinde makrofajlar, iltihabi hücreler, yabancı cisim dev hücreleri ve kalsifikasyon izlenmiştir.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2011)

A) Akut mastit
B) Lenfositik mastopati
C) Yağ nekrozu
D) Periduktal mastit
E) Duktal ektazi

Doğru cevap: C

Klinik ve patolojiyi bir arada soran bir sorudur. Hastanın travma hikayesinin bulunması ve mamografide kalsifikasyonların görülmesi yağ nekrozu tanısına yönlendirmektedir.

Travmatik yağ nekrozu, kitle yapan nadir bir lezyondur. Bazılarında **travma hikayesi** vardır. Başlangıçta küçüktür, hassastır. İyi sınırlıdır. Nekrotik yağ dokusunu çeviren nötrofil ve makrofajlarla karakterizedir (lipogranülom). **Skar dokusu gelişir.** Ortasında debrisle dolu bir kist kalabilir. Skar ve kist içeriği kalsifiye olabilir.

Akut mastit özellikle emziren kadınlarda meme başındaki çatlaklardan mikroorganizmaların girmes ile ortaya çıkar.

Lenfositik mastopati (sklerozan lenfositik lobulit): Tip 1 DM ve otoimmün tiroid hastalığı olan kadınlarda sıktır. Multiple veya tek sert kitle ile karşımıza gelir. Biyopside stromada fibrozis ve duktus atrofisi görülür. Otoimmün olduğu düşünülür. Meme kanserinden ayırt edilmelidir.

Periduktal mastit (rekürren subareolar apse, laktiferöz duktusların skuamöz metaplazisi, Zuska hastalığı): %90 hasta **sigara** içmektedir. **A vitamini eksikliğinde** de görülür. Duktus epiteli bu nedenlerden dolayı **skuamöz metaplaziye uğrar** ve duktuslar keratin incileriyle tılanır. Patlar ve kızarıklığa neden olur. Bazen areola kenarına fistülize olabilir. İnflamasyondan sonra meme başında inversiyon olabilir.

Duktal ektazi ana duktusta sekresyonun birikmesi, duktusu rüptüre etmesi sonucu çevresinde lenfosit, plazmosit ve granülomlar içeren iltihabi reaksiyon gelişmesi ile karakterizedir. 40- 50 yaşlarında kadınlarda görülür. Meme başında çekilme yapıp karsinomla karışabilirmeme duktuslarının sekresyon ile tıkanıp proksimalinin genişlemesidir. Memede çekinti yapabileceği için önemlidir.

2. **Aşağıdakilerden hangisi inflamasyona sekonder kalsifikasyon gösteren palpabl kitle yapması nedeniyle klinik olarak meme kanseri ile karışabilir?** (Eylül 93)

A) Duktal in situ karsinom
B) Epitelyal hiperplazi
C) İntraduktal papillom
D) Paget hastalığı
E) Yağ nekrozu

Doğru cevap: E

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Genelde yağlı, büyük memeli hastada **travma** öyküsü vardır. **Yağ nekrozu**nun major klinik önemi tümörle karışmasıdır. Palpabl kitle ve mammografide fokal kalsifikasyon görülür. Yağ nekrozu genellikle izole, iyi sınırlıdır. Öncesinde travma, cerrahi girişim ve radyoterapi hikayesi olmasıyla **duktal ektaziden** ayrılır. Kesit yüzü **tebeşir kıvamı**nda olup **yoğun histiyosit** içerir.

Duktal in situ karsinom, duktus epitelinde görülen atipidir. meme kanserinin öncü hastalıklarından biridir. İnflamasyon görülmez.

Epitelyal hiperplazi, proliferatif epitel leztonlarından biridir. Meme duktusunun döşeyici epitelinin proliferasyonudur.

İntraduktal papillom: Küçük ve multipl olanlarda kanser riski artmaktadır. Büyük duktus papillomları kanlı meme başı akıntısının en sık nedenidir. İnflamasyon görülmez.

Paget hastalığı: Yaşlı kadınlarda görülen, duktal karsinoma in situ hücrelerinin bazal membranı geçmeden meme başına ve epitele ulaşmasıdır.

Memenin İnflamasyonları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Meme apselerinin en sık etkeni**...Staphylococcus aureus
2. **Sigara içenlerde ve A vitamini eksikliğinde görülen meme hastalığı** ... periduktal Mastit (Rekürren subareolar apse, laktiferöz duktusların skuamöz metaplazisi, Zuska Hastalığı)
3. **Memedeki duktusların sekresyon ile tıkanıp proksimalinin genişlemesine verilen isim**...Duktal ektazi
4. **Tip 1 Diabetes mellitus ve otoimmün tiroid hastalığı olan kadınlarda ortaya çıkan meme hastalığı**...Lenfositik mastopati
5. **Memede protez kullanımına sekonder ortaya çıkan mastit**...Granülomatöz mastit

NON-PROLİFERATİF VE PROLİFERATİF MEME HASTALIKLARI

1. **Apokrin metaplazi, fokal duktal epitelyal hiperplazi ve fibrozisle birlikte regresif değişikliklerin de görüldüğü lezyon aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2005)

A) Fillodes tümör
B) Zuska hastalığı
C) Duktal ektazi
D) Mondor hastalığı
E) Memenin fibrokistik değişiklikleri

Doğru cevap: E

Fibrokistik hastalığın non-proliferatif meme değişiklikleri denildiği zaman akla gelen tek hastalık olduğunu bilmemiz lazım.

Fibrokistik değişiklik:

- Memenin **en sık görülen nodüler lezyonudur**.
- **Genç ve orta yaşlarda** sık görülür.
- **Fibrozis, kist, apokrin metaplazi** (Bazen geniş eozinofilik stoplazmalı büyük hücreler tarafından çevrelenirler) ve **adenozis içerirler**.
- **Meme kanser riskini arttırmaz.**
- Kistler lobüllerden oluşur. Genellikle duvarları mavidir (**Blue dome kist**). Kistin duvarı patlarsa kistin içeriği kronik inflamasyonu uyarır ve fibrozis gelişir. Fibrozis kitle şeklinde ele gelebilir.
- Adenozis ise her lobül başına düşen asinüsün artmasıdır. Normalde gebelikte oluşabilir. Hamile olmayanlarda lokaldir. Asinüs genişlemiştir fakat sklerozan adenozisteki gibi distorsiyone değildir.

Filloides tümör, intralobüler stromadan gelişen benign bir tümördür.

Zuska hastalığı): %90 hasta **sigara** içmektedir. **A vitamini eksikliğinde** de görülür. Duktus epiteli bu nedenlerden dolayı **skuamöz metaplaziye uğrar** ve duktuslar keratin incileriyle tılanır. Patlar ve kızarıklığa neden olur.

Duktal ektazi ana duktusta sekresyonun birikmesi, duktusu rüptüre etmesi sonucu çevresinde lenfosit, plazmosit ve granülomlar içeren iltihabi reaksiyon gelişmesi ile karakterizedir. 40- 50 yaşlarında kadınlarda görülür.

Mondor hastalığı, göğüs duvarı yüzeyel **venlerinin tromboflebiti** ile karakterize nadir görülen benign bir hastalıktır.

2. **Memede görülen fibrokistik hastalığın malignleşmesinde <u>en belirleyici</u> etken aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül99)

A) Apokrin metaplazi
B) Epitelyal hiperplazi
C) Stromal fibrozis
D) Glandüler değişiklik
E) Stromal büyüme

Doğru cevap: B

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Epitel atipik hiperplazilerin şiddeti ve atipisi ile orantılı olarak karsinom riski daha yüksektir.

Diğer şıklarda verilen bulgular malignite riskini artırmaz.

3. **Aşağıdakilerden hangisi, genellikle 40-50 yaşındaki kadınlarda kendini kanlı meme başı akıntısıyla belli eden bir lezyondur?** (Nisan 88)

A) Fibrokistik hastalık
B) İntraduktal papillom
C) Fibroadenom
D) Sklerozan adenozis
E) Duktal ektazi

Doğru cevap: B

İntraduktal papillomun en önemli kinik özelliğinin sorgulayan bir soru.

İntraduktal papillom, laktiferöz duktus ve sinüslerden çıkar. 1 cm çapı genellikle aşmaz. Büyük duktus papillomları **kanlı meme başı akıntısının en sık sebebidir**. Subareolar bölgede yerleşir. Duktus epitelinde vasküler merkezi olan lezyonlardır. Büyük papillomlar genelikle tektir, küçük papillomlar genellikle multipldır. Küçük ve multipl olanlarda kanser riski artmaktadır.

Fibrokistik hastalık, memenin **en sık** görülen nodüler lezyonudur. Fibrozis, kist, apokrin metaplazi ve adenozis içerirler.

Fibroadenom, memenin **en sık** görülen benign tümörüdür**.** genellikle bilateral ve multipl sayıdadır.

Sklerozan Adenozis: Lobül başına düşen asinüs artmıştır. Ancak asinüs distorsiyone olmuştur. Daha az görülmesine rağmen klinik ve patolojik olarak karsinom ile karışabileceği için önemlidir. Glandlar küçük ve sırt sırta vermiştir (adenozis). Ayırıcı tanı **miyoepitelin varlığı** ile yapılır.

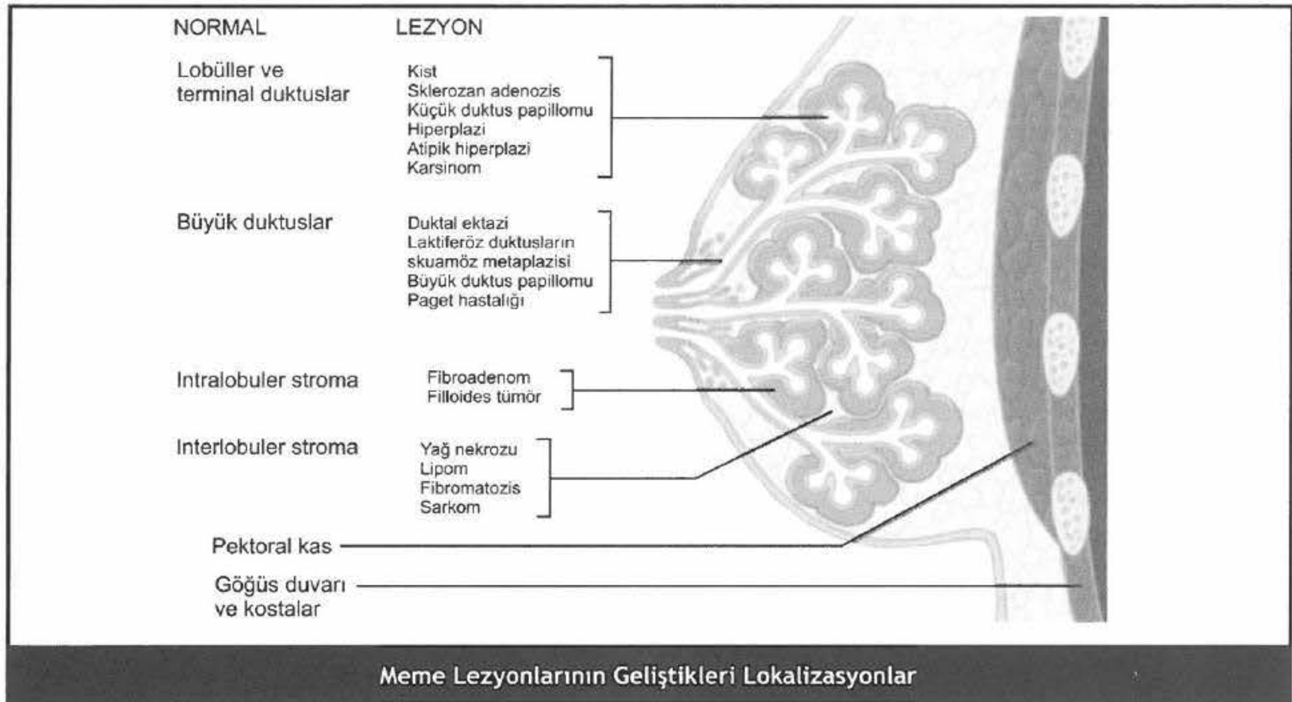
4. **İntraduktal papillom ile intraduktal papiller karsinom için hangi bulgu intraduktal papillom lehine yorumlanır?** (Nisan 93)

A) Miyoepitelyal hücrelerin olması
B) Anoploidi
C) Pseudostratifikasyon
D) Kribriform patern
E) Apokrin metaplazi yokluğu

Doğru cevap: A

Zor ama çok önemli bir bilgi. Memenin normal dokusunda ya da benign meme hastalıklarında bulunan bulgu malignitelerde bulunmaz.

İntraduktal papillom subareolar bölgeye yerleşir. 1cm'yi nadiren aşar ve **kanlı meme başı akıntısının** en sık sebebidir. Karsinomdan ayırmada benign yönünde olan bulgular, iki tip hücre olması, nadir mitoz, apokrin metaplazi varlığı ve kribriform paternin görülmemesidir. Belirgin **miyoepiteliyal hücre varlığı** immünohistokimyasal olarak **aktin boyası**yla gösterilebilir.



Meme Lezyonlarının Geliştikleri Lokalizasyonlar

"Meme Lezyonlarının Geliştikleri Lokalizasyonlar" başlıklı şekile bakınız.

Meme Kanser Riski

Patolojik Lezyon	Relatif Risk
Non Proliferatif Değişiklikler	
• Duktal ektazi Kist • Apokrin değişiklikler • Hafif hiperplazi • Adenozis • Fibroadenom	1.0
Atipisiz Proliferatif Değişiklikler	
• Orta -florid hiperplazi • Sklerozan adenozis • Papillom • Radial skar • Kompleks özellikte fibroadenom	1.5-2.0
Atipili Proliferatif Değişiklikler	
• Atipili duktal hiperplazi (ADH) • Atipili lobüler hiperplazi (ALH)	4.0-5.0
Karsinoma İn Situ	
• Lobüler karsinoma in situ (LCIS) • Duktal karsinoma in situ (DCIS)	8.0-10.0

Non-Proliferatif ve Proliferatif Meme Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

- **Non proliferatif meme değişiklikleri**..Fibrozis, kist, apokrin metaplazi
- **Atipisiz proliferatif meme değişiklikleri**...Epitelyal hiperplazi, papillomlar, sklerozan adenozis, kompleks sklerozan lezyon
- **Atipili proliferatif meme değişiklikleri**...Atipili duktal hiperplazi, atipili lobüler hiperplazi
- **Memede retraksiyon yapan hastalıklar**... Meme kanseri, sklerozan adenozis, kompleks sklerozan lezyon, duktal ektazi, periduktal mastit, yağ nekrozu

MEME TÜMÖRLERİ

1. **Memenin en sık görülen iyi huylu tümörü aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 97)

A) İntraduktal papillom
B) Sklerozan adenozis
C) Fibroadenom
D) Galaktosel
E) Apokrin metaplazi

Doğru cevap: C

Tümörlerin spot özellikleri daima TUS sorusudur. Memenin en sık malign ve benign tümörlerinin ne olduğunu bilmek zorundayız.

Meme Hastalıkları ve Patolojisi

Fibroadenom:

- Memenin **en sık** görülen benign tümörüdür.
- **20-30'lu yaşlarda görülür ve sıklıkla bilateral ve multipldır.**
- Kapsüllü, mobil ve iyi sınırlı, **benign** lezyonlardır. Ortalama boyutu 2 cm.'dir.
- Kolaylıkla çıkarılırlar. Histolojik olarak gevşek bir fibroblastik stromal üreyiş içinde yarık biçiminde ve düzenli bir epitelle döşeli boşluklar izlenir.
- Mammografide **makrokalsifikasyonlar (Popcorn kalsifikasyonlar)** tipiktir.
- 0,3 cm'den büyük kistler, sklerozan adenozis, epitelyal kalsifikasyon ve papiller apokrin değişiklik varsa **kompleks fibroadenom adını alır ve meme kanseri riskini arttırır.**
- Menstrüel siklusun sonlarında ve gebelikte büyürler.
- Siklosporin kullananlarda görülme olasılığı artar.

****Memenin en sık görülen lezyonu **fibrokistik hastalık**, en sık görülen tümörü ise **fibroadenomdur.**

İntraduktal papillom, laktiferöz duktus ve sinüslerden çıkar. 1 cm çapı genellikle aşmaz. Büyük duktus papillomları **kanlı meme başı akıntısının en sık sebebidir**. Subareolar bölgede yerleşir. Duktus epitelinde vasküler merkezi olan lezyonlardır.

Sklerozan Adenozis: Lobül başına düşen asinüs artmıştır. Ancak asinüs distorsiyone olmuştur. Daha az görülmesine rağmen klinik ve patolojik olarak karsinom ile karışabileceği için önemlidir.

Galaktosel, bir süt kanalının tıkanması nedeniyle meme bezi içinde süt birikimine bağlı kist.

Apokrin metaplazi sıklıkla fibrokistik değişiklikte görülür.

****Fibroadenom ve filloides tümör memenin intralobüler stromasından köken alırlar.**

Mammografi yaş grubunda invaziv duktal karsinom görülme olasılığı fibroadenomdan daha fazladır.

2. **Kadınlarda en sık görülen benign meme tümörü aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 98)

A) İntraduktal papillom
B) Fibroadenom
C) Sklerozan adenozis
D) Paget hastalığı
E) Fibrolipom

Doğru cevap: B

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Fibroadenom, memenin **en sık** görülen **benign** tümörüdür.

Paget hastalığı: Yaşlı kadınlarda görülen, duktal karsinoma in situ hücrelerinin bazal membranı geçmeden meme başına ve epitele ulaşmasıdır.

Fibrolipom, bağ doku ve yağ dokusundan oluşan benign stromal tümördür.

3. Yirmi altı yaşındaki kadın hastada sol memede 3 adet iyi sınırlı, lastik kıvamında, hareketli nodül palpe ediliyor. Mikroskopik incelemede hücreden zengin stroma çevresinde epitelle döşeli bezler ve kistik alanlar izleniyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2009)

A) Duktal in situ karsinom
B) İnvaziv duktal karsinom
C) Yağ nekrozu
D) Medüller karsinom
E) Fibroadenom

Doğru cevap: E

Fibroadenom ile ilgili spot soruların sıklığı daha fazla olmasına rağmen bazen bu şekilde vaka takdimi yapılabiliyor. Tarif edilen mikroskobi biraz akla fibrokistik değişiklikleri getirse de bu yanıt zaten şıklarda yoktur. Klinik bilgiyi patolojiyle birleştirebilmeyi ölçen bir sorudur.

Memenin en sık görülen benign tümörü olan fibroadenom genç kadınlarda sıktır (hasta yaşı; 26). İyi sınırlı ve mobil olması benign bir lezyon yönündeki muayene bulgusudur. Tek kitle olması daha sık olmakla birlikte soruda birden fazla kitle olasılığı kullanılmıştır.

Fibroadenomun gelişiminde **östrojenin** etkisinde mutlak ya da göreceli bir artmanın rol oynadığı sanılmaktadır. Gebelikle büyür, postmenapozal küçülür ve kalsifiye olur. **Büyük lobüle "popcorn" şeklinde kalsifikasyon radyolojik olarak tipiktir.**

Duktal karsinoma in situ, nekrotik materyalle dolu duktuslar şeklinde görülür. İntraduktal karsinom şeklindedir. İnvazif karsinoma riski en yüksek olan tipi komedokarsinom tipidir. Memede en sık mikrokalsifiye olan lezyondur.

Meme biyopsilerinde en sık karşılaşılan meme kanseri **invazif duktal karsinomdur.** İnvazif terimi tümörün **bazal membranı geçtiği** ve duktal terimi duktus epitelinden köken aldığını gösterir.

Yağ nekrozu, kitle yapan nadir bir lezyondur. Bazılarında **travma hikayesi** vardır. Başlangıçta küçüktür, hassastır. İyi sınırlıdır. Nekrotik yağ dokusunu çeviren nötrofil ve makrofajlarla karakterizedir (lipogranülom). **Skar dokusu gelişir.**

Medüller karsinom, yaşlı kadında **yumuşak kitle** olarak bulgu veren ancak lenfosittik infiltrasyonu ve genetik analizde hormon reseptörleri (-), Her 2 (-) (triple negatif) olan bir malignitedir.

4. **Memenin filloid tümörü aşağıdaki yapıların hangisinden gelişir?** (Nisan 2012)

A) İntralobüler bağ dokusu hücreleri
B) Duktus miyoepitel hücreleri
C) Perivasküler hücreler
D) İnterlobüler bağ dokusu hücreleri
E) Parankim yağ hücreleri

Doğru cevap: A

Meme tümörlerinin köken aldığı yerleri soran bir soru.

Fibroadenom ve filloides tümör **intralobüler stromadan**, lipoma,anjiyosarkom vs **interlobüler stromadan** köken alır. Memenin kanserleri ise **duktus epitel**inden köken alır.

Filloides tümör:

- Fibroadenomdan daha nadir görülür.
- Fibroadenomdan farkları:
  - **Daha ileri yaşlarda görülür.**
  - **Daha büyüktürler.**
  - **Mikroskopide stromal hücresellik ve mitoz daha yüksektir.**
- Sadece bu görünümdeki tümörler benign filloides tümör kabul edilir.
- Malign filloides tümörde anaplazi, abartılı mitoz izlenir ve çevre meme dokusu malign stroma ile infiltre edilir.
- Çoğunlukla lokalize kalırlar.

5. Aşağıdaki lezyonlardan hangisi invaziv meme karsinomu gelişimi için daha fazla risk taşır? (Eylül 2014 Orijinal)

A) Sklerozan adenozis
B) Atipik duktal hiperplazi
C) Atipik lobüler hiperplazi
D) Kopleks sklerozan lezyon
E) Duktal karsinoma in situ

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Memede <u>en sık</u> mikrokasifikasyon yapan premalign lezyonu aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2014 BENZERİ)
>
> A) Apokrin metaplazi
> B) Radial skar
> C) Fibroadenom
> D) Duktal ektazi
> E) Duktal karsinoma in situ
>
> **Doğru cevap: E**

Duktal karsinoma in situ çok önemli spot özellikleri olan bir lezyondur. Bu özellikleri bilmek zorundayız.

Duktal ve lobüler karsinoma in situ lezyonları en yüksek premalignite oranına sahip lezyonlardır.

Duktal karsinoma in situ:

- **Lobülerden daha sık görülür.** Tüm meme kanserlerinin %20-25'idir. Klinik olarak palpe edilebilen bir kitle yapmayabilir.
- En tehlikeli formu **komedokarsinomdur.** Kesitinde içi nekrotik bir materyalle dolu duktus yapıları izlenir.
- **Nadiren meme başı ve areola epidermisine tümöral hücre yayılımı görülebilir (Paget hastalığı).**
- En sık **invaziv duktal kansere** dönüşür.
- İn situ karsinomlar klinik olarak palpabl kitle, mamografik mikrokalsifikasyonlar ya da meme başı akıntısı ile şüphe uyandırırlar.
- Mikrokalsifikasyona **en sık neden** olan meme lezyonudur.
- Mamografide dallanan kalsifiye duktuslar görülmesi bu tanıyı düşündürür.
- **Subtipleri:**
  - En sık **mikst tip** görülür.
  - **Komedokanser:** Yüksek grade'lidir. Santralinde nekroz olabilir. Mikrokalsifikasyon sıktır.
  - Non-Komedokanser:
    - Solid
    - Kribriform: Kurabiye kalıbı benzeri (Cookie cutter-like) görünüş buradadır.
    - Papiller: Tipik olarak miyoepitel içermezler. Fibrovasküler kor içerirler.
    - Mikropapiller: Sıklıkla meme başı akıntısıyla gelen subtipi. Fibrovasküler kor içermezler.

Sklerozan adenozis, ortalama **30 yaş** civarında görülen, başlangıç bulgularıyla meme kanserleriyle karışabilen bir lezyondur. Makroskobik olarak küçük, disk benzeri ve multinodüler konfigürasyona sahiptir. Mikroskobik olarak, **yuvarlak ya da oval nodüler konfigürasyona sahip nodül formasyonu** mevcuttur. Trabekül formasyonu, pleomorfizm ve nekroz görülmez.

Epitelyal Hiperplazi (Proliferatif Fibrokistik Değişiklikler); duktus, terminal duktül ve bazen de lobüllerde proliferasyon ile karakterizedir. Hafif, orta, ağır derecelerde olabilir. Derecesi yükseldikçe, küboidal düzenli epitel hücrelerinin duktus kavitesini doldurduğu görülür. Bazen çok sıralı, düzensiz ve atipik hücrelerin proliferasyonu görülebilir. **Atipik hiperplazi** adı verilir. Bir sonraki aşama artık **"in situ karsinom"dur.**

Radyal skar (kompleks sklerozan lezyon), atipisi olmayan proliferatif lezyonlardan biri olduğu için artmış meme kanseri riski taşır.

Apokrin metaplazi, fibrokistik değişiklikte izlenen benign bir bulgudur.

Fibroadenom, memenin en sık görülen benign tümörüdür.

Duktal ektazi ana duktusta sekresyonun birikmesi, duktusu rüptüre etmesi sonucu çevresinde lenfosit, plazmosit ve granülomlar içeren iltihabi reaksiyon gelişmesi ile karakterizedir.

Lobüler karsinoma in situ, sıklıkla E-kaderin ile membranöz boyanma kaybı gösterir. Bu nedenle çoğunlukla bilateral ve multifokal odaklı olurlar. Premalign olmakla birlikte çoğu olgu intraduktal karsinoma döner. Palpabl kitle yapmaz ve mikrokalsifikasyon göstermezler.

Meme Kanser Riski	
Patolojik Lezyon	**Relatif Risk**
Non Proliferatif Değişiklikler	
• Duktal ektazi Kist • Apokrin değişiklikler • Hafif hiperplazi • Adenozis • Fibroadenom	1.0
Atipisiz Proliferatif Değişiklikler	
• Orta -florid hiperplazi • Sklerozan adenozis • Papillom • Radial skar • Kompleks özellikte fibroadenom	1.5-2.0
Atipili Proliferatif Değişiklikler	
• Atipili duktal hiperplazi (ADH) • Atipili lobüler hiperplazi (ALH)	4.0-5.0
Karsinoma İn Situ	
• Lobüler karsinoma in situ (LCIS) • Duktal karsinoma in situ (DCIS)	8.0-10.0

6.

I. Epidermis içinde soluk ve geniş sitoplazmalı hücreler
II. Tümör hücrelerinde immünohistokimyasal olarak triptaz pozitifliği
III. Altta yatan invaziv duktal karsinom varlığı

Yukarıdaki histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgulardan hangileri meme başının Paget hastalığında görülebilir? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) I ve III
D) II ve III
E) I, II ve III

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Memenin Paget hastalığı için aşağıdakilerden hangisi <u>yanlıştır</u>?** (Ağustos 2017 BENZERİ)
>
> A) Klinikte kaşıntı ve hiperemi ile prezente olabilir
> B) İnsitu duktal kanserin laktiferöz duktuslar boyunca meme başına yayılmasıdır
> C) Tümör hücreleri bazal membranı geçmiştir ve triptaz pozitiftir.
> D) İmmünhistokimyasal olarak HER 2 (+)'liği sıktır
> E) Tümör hücreleri soluk sitoplazmalıdır ve mukopolisakkarit içerir
>
> ***Doğru cevap: C***

Paget hastalığını klinik ve patlojik özellikleri ile soran bir soru.

Memenin Paget Hastalığı:

- **İnsitu duktal kanserin** meme başına yayılmasıdır
- Tümör hücreler **bazal membranı destrükte etmeden epidermis içine yayılır**
- Klinikte **egzema ve kaşıntı** ile prezente olur
- Genellikle altta yatan malignite kötü diferansiyedir, östrojen reseptörü (-) ve HER 2 (+) tir.
- Tümör hücreleri soluk sitoplazmalıdır ve mukopolisakkarit içerir.
- Vulvanın paget hastalığında ise altta malignite yatmaz.
- Paget hastalığında tümör hücreleri **PAS (+), alsian mavisi ve musicarmin (+) boyanır.** Ayrıca CK 7 (+)'tir.

Triptaz ise mast hücrelerinde yoğun olarak bulunan bir proteindir. Mast hücrelerini göstermek için kullanılır.

7. **Meme başında retraksiyon ve mamografide düzensiz mikrokalsifikasyonlarla karakterize meme hastalığı aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 96)

A) Meme kanseri
B) Duktal ektazi
C) Paget hastalığı
D) Fibroadenom
E) Fibrokistik hastalık

Doğru cevap: A

Meme hastalıklarının klinik belirtilerini sorgulayan bir soru. Çeldiricilere dikkat etmemiz lazım.

Meme başında **retraksiyon ve mikrokalsifikasyon** bulunması lezyonun **malign bir tümör olduğunu** ön planda düşündürüyor.

Mamografide mikrokalsifikasyonların en sık nedeni **insitu duktal** kanserdir. Diğer bir neden meme kanseridir.

Memede çekinti yapan hastalıklar ise **meme kanseri, duktal ektazi ve yağ nekrozudur.**

Paget hastalığı meme başında retraksiyona neden olmaz.

Fibroadenom benign bir tümördür, makrokalsifikasyon yapar ve retraksiyon görülmez.

Fibrokistik hastalıkta meme başı retraksiyonu görülmez.

8. **Meme kanseri <u>en sık</u> nereden gelişir?** (Nisan 99)

A) Meme başı
B) Meme lobülleri
C) Adipoz doku
D) Duktus epiteli
E) Fibröz stroma

Doğru cevap: D

Memenin malign tümörleri kadınların en sık malign tümörü olduğu için tüm özellikleri kelime kelime sorulur.

Meme tümörlerinin % 90'ı duktus epitelinden köken alır. En sık memenin **üst dış kadranında** görülür.

Memenin en sık görülen benign tümörü **fibroadenom** iken en sık görülen malign tümörü **infiltratif duktal karsinomdur**.

Lobülün asinuslarından gelişen, lobüler karsinomdur.

Memenin Paget hastalığı varlığında in situ duktal karsinom düşünülmelidir.

9. **Meme kanserlerinde hedefe yönelik tedavi olanağını sağlayan büyüme faktörü reseptörünü kodlayan gen aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2016 Orijinal)

   A) C-KIT
   B) C-MYC
   C) FLT3
   D) PDGFRB
   E) C-ERBB2

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Tedavisinde transtuzumabın kullanıldığı invazif duktal karsinom olgularında meme hücrelerinde en sık görülen büyüme faktörü reseptörünü kodlayan gen mutasyonu aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2016 BENZERİ)

A) C-ERBB2
B) RET
C) C-KIT
D) MYC
E) PDGFRB

Doğru cevap: A

Kolay soru; ancak klinik anlamı olan ve pratik hayatta sıklıkla kullanılan bir veri olduğu için sorulması doğru olan bir soru.

Meme karsinomu **kadının en sık malign tümörü** ve çok sık saptanan bu tümörde tedavi seçeneklerimiz diğer pek çok tümöre oranla oldukça gelişmiş durumda. Hem hormon reseptörlerinin blokajı hem de erken lenf nodu metastazı ve kötü prognozu gösteren **c-erb B2 (Her 2 neu)** blokajı için elimizde başarı ile kullanılan ilaçlarımız var. Soru bunlardan EGFR grubundan bir onkogen olan c-erb B2 için hedefe yönelik tedavi seçeneğini soruyor. **Transtuzumab ve lapatinib** bu amaçla kullanılan ilaçlardır.

c-myc, transkripsiyon aktivatörüdür ve Burkitt lenfoma, nöroblastomda pozitiftir. Diğer seçeneklerde verilen moleküller için geliştirilmiş ve meme kanserinde kullanılan bir tedavi henüz yok.

Büyüme faktör reseptörleri

EGF RESEPTÖR AİLESİ	ERB-B1 (EGFR)	Mutasyon	Akciğer adenokanseri
	ERB-B2 (HER)	**AMP**	**Meme kanseri**
FMS benzeri tirozin kinaz 3	FLT-3	NM	Lösemi
Nörotrofik faktör reseptörü	**RET**	**NM**	**MEN 2A-B, ailesel tiroid medüller kanseri**
PDGF reseptör	PDGFRB	OE, TL	Gliomlar, lösemi
KIT ligand reseptörü	**KIT**	**NM**	**Gastrointestinal stromal tümör, seminom, lösemi**
ALK reseptörü	**ALK**	**TL, füzyon gen formasyonu, NM1**	**Akciğer adenokanseri, bazı lenfomalar, nöroblastom**

10. **En sık görülen meme kanseri aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 97)

   A) Medüller karsinom
   B) Tubuler karsinom
   C) İnvazif duktal karsinom
   D) İnvazif lobuler karsinom
   E) Papiller karsinom

Doğru cevap: C

Zaten duktal karsinomu başka bir şekilde soramazlar. En önemli spot özelliği budur.

Meme biyopsilerinde en sık karşılaşılan meme kanseri infiltratif duktal karsinomdur. İnfiltratif terimi tümörün bazal membranı geçtiği ve duktal terimi duktus epitelinden köken aldığını gösterir. Bu tümör vakaların % 80'inde rastlanır ve infiltratif lobüler karsinom sadece % 9'unu oluşturur.

Özellikleri:

- Birkaç santimetre çapında, sert kıvamlı, düzensiz sınırlı kitledir. Kesit yüzeyinde nekroz ve kalsifikasyon izlenebilir.
- Deri, **meme başı retraksiyonları** görülür.
- Histolojik olarak dens bir stromada yayılmış tümöral ada ve kordon yapıları izlenir. Tümörün kenarlarında tümör hücrelerinin çevre yağlı dokuya invazyonu görülür. Perivasküler ve perinöral boşlukların tutulumu sıktır.

Memenin İnvaziv duktal kanser Subtipleri:

1) **ER (+), Her-2 (-) (luminal tip)** olguların yaklaşık %50-65'ini oluşturur. İnvazif meme kanserlerinin **en sık** görülen tipidir. İyi diferansiye kanserlerin çoğu bu grupta yer alır.

- **ER (+), Her-2 (-), düşük proliferasyon (%40-55):** Yaşlı kadınlarda ve erkeklerde en sık görülen kanser tipidir. **En iyi prognoz ve en uzun yaşam süresi ile ilişkilidir.**
- **ER (+), Her-2 (-), yüksek proliferasyon (%10):** BRCA2 germline mutasyonları ile en sık ilişkili olan kanser tipidir.

2) **HER2 (+):**

- İnvazif meme kanserlerinin % 20'sini oluşturur.
- Olguların yaklaşık yarısında ER (+) görülür. Bu tip genç kadınlarda daha sıktır.
- P53 mutasyonu ile ilişkili herediter kanserler, olguların yarıdan fazlasını oluşturur. Bu tip kanserlerin çoğu kötü diferansiyedir.
- **Transtuzumab** (Herceptin)– **lapatinib** Her2/neu ya karşı geliştirilen bir antikordur.

3) **ER (-), HER2 (-):**

- Triple negatif ya da bazal benzeri olarak bilinir ve invazif kanserlerin en sık görülen 3. tipidir (%15).
- **BRCA1 mutasyonu olan kadınlarda sıklıkla görülür.**
- Bu tip tümörlerin çoğu **kötü diferansiyedir.**
- Medüller, adenoid kistik, sekretuvar ve metaplastik tipleri vardır.
- **Çok kötü prognozludur.**

Medüller karsinom, büyük, yumuşak kitlelerdir. Düzgün sınırlıdır. Klinik ve radyolojik olarak tamamen benign bir lezyonu taklit edebilir veya hızla büyüyebilir.

Tubuler karsinom, küçük boyutlardadır. İyi diferansiye tübüllerden oluşur. İyi prognozlu tümördür.

İnvazif lobüler karsinom, histolojik olarak fibröz bir stromada tek hücre kalınlığında kordonlar yapması tipiktir. Tümör hücreleri küçük ve uniformdur. Önemli bir formu tümör hücrelerinin stoplazmalarında müsin vakuolleri görülen taşlı yüzük hücre paternidir (E-kaderin kaybı).

Papiller karsinom, en az görülen malign meme tümörüdür.

11. **Aşağıdaki meme karsinomlarından hangisi en sık görülür?** (Nisan 2004)

A) İnvaziv lobüler karsinom
B) İnvaziv duktal karsinom
C) Medüller karsinom
D) İnvaziv papiller karsinom
E) Tubuler karsinom

Doğru cevap: B

10. sorunun açıklamasına bakınız.

- **İnsitu (noninvaziv) kanserler:** Tüm kanserlerin % 15-30'u
  - Duktal karsinom insitu (DCIS)
  - Lobüler karsinom insitu (LCIS)
- **İnvaziv (infiltratif) karsinomlar:** % 70-85'i
  - İnvaziv duktal karsinom % 79 → **En sık görülen meme kanseri**
  - İnvaziv lobüler karsinom % 10
  - Tübüler ve kribriform karsinomlar % 6
  - Medüller karsinoma % 2
  - Kolloid (müsinöz karsinom) % 2
  - Papiller karsinom % 1

12. **Aşağıdaki meme karsinomlarından hangisi en sık görülür?** (Eylül 2004)

A) Medüller karsinom
B) Lobüler karsinom
C) Tubuler karsinom
D) Papiller karsinom
E) İnfiltratif duktal karsinom

Doğru cevap: E

10. sorunun açıklamasına bakınız.

13. Altmış iki yaşındaki kadın hastaya invaziv karsinom nedeniyle modifiye radikal mastektomi uygulanıyor.

Histopatoloji raporunda tümörde düşük proliferasyon olduğu belirlenen hasta için en iyi prognoz aşağıdakilerin hangisinde beklenir? (Eylül 2015 Orijinal)

A) HER2/neu (-), ER (-), PR (-)
B) HER2/neu (-), ER (+), PR (+)
C) HER2/neu (+), ER (-), PR (-)
D) HER2/neu (+), ER (-), PR (+)
E) HER2/neu (+), ER (+), PR (-)

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

İnfiltratif duktal karsinom tanısı alan bir kadında yapılan mastektomi sonrası kitleye uygulanan immün profil çalışmasında tümöre luminal tip tanısı koyuluyor.

Bu tümörün immün profili aşağıdakilerden hangisi olabilir? (Eylül 2015 BENZERİ)

A) HER2/neu (-), ER (-), PR (-)
B) HER2/neu (-), ER (+), PR (+)
C) HER2/neu (+), ER (-), PR (-)
D) HER2/neu (+), ER (-), PR (+)
E) ER (-), PR (-), EGFR (+), HER2/neu (-)

Doğru cevap: B

Meme tümörleri ile ilgili sorulmuş sorular içinde en kaliteli olan sorulardan biri budur. İnvazif duktal karsinomların immün profillerine göre yapılan subgrupları bilmek zorundayız.

10. sorunun açıklamasına bakınız.

Meme kanserinde ER ve PR (+) liği iyi prognoz kriteridir. Çünkü tedavide bu reseptörlerin antagonistleri kullanılabilmektedir.

HER2/neu (+) liği ise kötü prognoz kriteridir. Çünkü genetik bir bozukluk söz konusudur. Her ne kadar HER2/neu antagonistleri olsa da genetik bozukluktan dolayı kötü prognoz kriteridir.

Dolayısıyla HER2/neu (-), ER (+), PR (+) en iyi prognozlu meme kanseri olmaktadır.

Herediter Meme Kanseri		
Gen	**İlgili diğer kanserler**	**Önemli özellik**
BRCA-1	Over-Erkek meme-prostat- Pankreas-Fallop tüpü	Kötü diferansiye(triple negatif) kanserler ve genellikle p53 mutasyonu ile birlikte olurlar. **Ailevi meme kanserinde en sık mutasyona uğrayan gendir.**
BRCA-2	Over- Erkek meme (daha sık)- prostat-pankreas-mide-melanom- safra kesesi-safra kanalı-farenks	Biallelik germ mutasyonları Fanconi anemisinin nadir formlarına neden olur
p53 (Li-Fraumeni)	Sarkom-Lösemi-Beyin tümörleri-adrenokortikal kanser-diğer	**Sporadik meme kanserlerinde en çok mutasyona uğrayan gen**
CHECK-2 (Li-Freumeni varyantı)	Prostat-Tiroid-Böbrek-Kolon	Radyasyon sonrasında meme kanseri gelişmesine neden olan gen
PTEN	Endometrium kanseri-Cowden sendromu	
LKB1/STK11	Peutz-Jeghers sendromu	
ATN	Ataksi Telenjiektazi	

Familyal otozomal dominant geçiş		
	BRCA 1	**BRCA2**
Fonksiyon	Tümör süpresö'r gen; DNA onarımında rol alır	Tümör süpresö'r gen; DNA onarımında rol alır
Meme *Ca* riski	%60-80	%60-80
Başlama yaşı	40-50	50 den sonra
Meme + over kanser ailelerinin	%81 (risk %20-40) Overde en sık serö'z kistadenokarsinom	%14 (risk % 10-20)
Erkek meme karsinomu	<%20	%76
Diğer tümörler	Prostat, kolon, pankreas	Prostat, pankreas, mide, melanom, kolon
Patoloji	- En sık olarak medüller karsinom (%13) ve yüksek grade tümörler, - ER-, PR- ve HER2/neu negatif karsinomlar,	Sporadik meme karsinomlarına benzer

Meme karsinomunun histolojik tipleri	
Tipler	**Özellikleri**
İntraduktal karsinoma in situ (komedo karsinom)	Tümör hücreleri duktusları doldurur; tümör hücre **nekrozu peynir benzeri bir kıvam** oluşturur.
İnvazif duktal karsinom (skiröz karsinom)	**En sık tip;** yoğun fibröz stroma içine gömülü kordonlar, adalar ve bezler oluşturan tümör hücreleriyle karakterize; fibröz doku çokluğu kıvamı sertleştirir.
Memenin Paget Hastalığı	Meme başı ve areolada **egzama benzeri lezyon; çevresi şeffaf bir halo benzeri sahayla çevrili** karakteristik büyük hücreler olan neoplastik paget hücreleri; hemen daima bir duktus karsinomu ile birlikte
Lobüler karsinoma in situ	Lobül içi duktus ve asinüsleri dolduran neoplastik hücre kümeleri; aynı taraf veya karşı memede invazif karsinoma ilerleyebilir (sıklıkla yıllar sonra).
Medüller karsinom	Sıklıkla **çok odakta** veya **iki taraf memede hücreden zengin ve az stromalı;** yumuşak, et kıvamında; karakteristik lenfositik infiltrat, invazif duktal karsinomdan daha iyi prognoz
Müsinöz (kolloid) karsinom	Tümör hücrelerini çevreleyen hücre dışı müsin gölcükleri, **jelatinöz kıvam;** invazif duktal karsinomdan daha iyi prognoz
İnflamatuvar karsinom	Derinin alttaki bir karsinomun **lenfatik yayılımıyla** tutulması; inflamatuvar bir olayı andıran **kırmızı, ödemli görünüm** ve **ısı artışı, kötü prognoz**

14. Aşağıdaki özelliklerden hangisine sahip invaziv meme karsinomlu bir hastanın prognozunun diğerlerine göre daha iyi olması beklenir? (Şubat 2018 Orjinal)

A) ER pozitif, yüksek proliferasyon, HER-2 negatif
B) ER pozitif, düşük proliferasyon, HER-2 pozitif
C) ER negatif, yüksek proliferasyon, HER-2 pozitif
D) ER negatif, yüksek proliferasyon, HER-2 negatif
E) ER pozitif, düşük proliferasyon, HER-2 negatif

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisi meme kanserinde kötü prognoz kriterleri arasında yer almaz? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) İnflamatuvar karsinom
B) Proliferasyon hızının yüksek olması
C) Östrojen ve progesteron reseptörü ekspresyonunun olmaması
D) Aksiller lenf nodu tutulumu
E) C-erb-B2 (Her-2 / neu) ekspresyonunun olmaması

Doğru cevap: E

Meme Hastalıkları ve Patolojisi

Kadınların en sık görülen malignitesi olan meme kanserinin tiplerini olduğu kadar prognoz kriterlerini de bilmek gerekiyor.

10. sorunun açıklamasına bakınız.

15. **İnvaziv meme kanserleri içerisinde ikinci sıklıkla görülen, karakteristik olarak E-kaderin kaybı içeren ve mikroskobik olarak sıklıkla tek hücreli diziler hâlinde invazyon gösteren meme karsinomu aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2017 Orijinal)

A) Duktal **B)** Lobüler
C) Müsinöz **D)** Tübüler
E) Medüller

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Hücre yüzey adezyonunda azalma nedeniyle hücrelerin tek sıra halinde yayıldığı taşlı yüzük hücreli meme karsinomu aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2017 BENZERİ)

A) İnvazif duktal karsinom B) İnvazif lobüler karsinom
C) Kolloidal karsinom D) Tübüler karsinom
E) Medüller karsinom

Doğru cevap: B

Klasikleşmiş bir lobüler meme karsinomu sorusu. Lobüler meme karsinomunun genel özelliklerini bilip bilmediğimizi sorgulayan bir soru.

İnfiltratif lobüler karsinom:

- Sıklık olarak memenin en sık ikinci malignitesidir
- Lobüler karsinom **sınırları belirsiz kitleler** yapar.
- Histolojik olarak fibröz bir stromada **tek hücre kalınlığında kordonlar** yapması tipiktir.
- Tümör hücreleri **küçük ve uniformdur.**
- Önemli bir formu tümör hücrelerinin sitoplazmalarında müsin vakuolleri görülen **taşlı yüzük hücre paternidir (E-kaderin kaybı).**
- Klasik olarak tümör hücreleri bir karınca dizisi gibi tek sıra halinde sırt sırta dizilip (indian file), duktus ve asini yapılarını hedef tahtası tarzında çevrelerler (boğa gözü paterni).
- **Bilateral ve multipl olma olasılıkları yüksektir.**
- Serebrospinal sıvıya (karsinomatöz menenjit), serozal yüzeylere, overe, uterusa ve kemik iliğine yayılım oranları diğer tiplerden daha yüksektir.

Duktal karsinom: Memenin **en sık** malignitesi invaziv duktal karsinomdur. Sonrasında lobüler karsinom gelir. Lobüler karsinom ile ayırmada E-cadherin mutasyonu önemli rol oynar. Genelde skiröz sert bir kitle şeklindedir. Nekroz ve kalsifikasyon, meme başı retraksiyonları görülebilir. Günümüzde immünhistokiyasal paterne göre **luminal tip, HER2 (+) tip ve Triple negatif (bazal benzeri)** olarak ayılır.

Kolloidal (Müsinöz) karsinom: Meme karsinomları içerisinde nispeten iyi prognozlu tiplerdedir. Yaşlı kadında yumuşak kitle olarak bulgu verir. **Hormon reseptörü var, erb B2 nadirdir.**

Tübüler karsinom: İyi prognozludur. Hormon reseptörleri (+), Her 2 (-)'tir.

Medüller karsinom: Yaşlı kadında yumuşak kitle olarak bulgu veren ancak **lenfosittik infiltrasyonu** ve genetik analizde hormon reseptörleri (-), Her 2 (-) **(triple negatif)** olan bir malignitedir.

16. **Histolojik olarak neoplastik hücrelerin tek sıra şeklinde stromayı infiltre etmesi aşağıdaki meme tümörlerinden hangisinin karakteristik bulgusudur?** (Eylül 2008)

A) Medüller karsinom
B) İnvaziv lobüler karsinom
C) Tübüler karsinom
D) İnvaziv duktal karsinom
E) Müsinöz karsinom

Doğru cevap: B

15. sorunun açıklamasına bakınız.

17. **Aynı meme veya her iki memede birden çok odaklı olarak görülebilen ve sıklıkla E-kaderin kaybı gösteren karsinom aşağıdakilerden hangisidir?** (Mayıs 2011)

A) Duktal karsinom **B)** Lobüler karsinom
C) Medüller karsinom **D)** Kolloidal karsinom
E) Tübüler karsinom

Doğru cevap: B

15. sorunun açıklamasına bakınız.

- **e-cadherin kaybı...** Lobüler karsinom, in-situ lobüler karsinom
- **Kötü prognozlu meme karsinomları** → **İnvazif** duktal karsinomlar ve invazif lobüler karsinom
- **İndian file, hedef tahtası (boğa gözü) görünümü, küçük tümör hücreleri, e-cadherin kaybı...** Lobüler karsinom

- **Serebrospinal sıvıya, Serozal yüzeylere (periton), Overe, Uterusa ve Kemik iliğine metastaz...** Lobüler karsinom
- **En sık erkek meme kanseri tipi...** İnvaziv duktal kanser.. en az lobüler karsinom

18. **Memede sınırları belirgin ve yumuşak olarak ele gelen histolojik olarak lenfositlerin bulunduğu lezyon aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 96)

A) Medüller karsinom
B) Musinöz karsinom
C) İnvazif lobüler karsinom
D) Yağ nekrozu
E) İnvazif duktal karsinom

Doğru cevap: A

Medüller karsinomda lenfositlerin bulunması anahtar cümle.

Meme Hastalıkları ve Patolojisi

Medüller karsinom:

- **Büyük, yumuşak** kitlelerdir. **Düzgün sınırlıdır**. Klinik ve radyolojik olarak tamamen benign bir lezyonu taklit edebilir veya hızla büyüyebilir.
- **6. dekadda sıktır**. Stroması çok zayıf, tümör hücresi çoktur.
- Yoğun **lenfositik infiltrasyon tipiktir**. Bu lenfosit yanıt, tümöre karşı oluşan bir cevaptır. Daha genç hastalarda görülür.
- **Triple (-)'tir.**
- Bütün medüler kanserler **kötü diferansiyedir. BRCA-1 mutasyonu izlenir.**

Kolloidal (Müsinöz) karsinom: Meme karsinomları içerisinde nispeten iyi prognozlu tiplerdedir. Yaşlı kadında yumuşak kitle olarak bulgu verir.

Lobüler karsinom, lobüler kaynaklı olmanın yanı sıra aynı meme içinde çok odakta gelişme eğilimi ve yüksek iki taraflı görülme sıklığı (% 20) ile diğer meme tümörlerinden ayrılır. **in situ lobüler karsinom** genellikle palpabl değildir. Histolojik olarak **karakteristik öküz gözü** görünümü oluşur ve **indian file** görülür.

İnvazif duktal karsinom, memenin en sık görülen malign tümörüdür. Sert, infiltran bir kitledir.

Yağ nekrozunda, kalsifikasyon ve köpüklü sitoplazmalı histiositler vardır. Müsinöz karsinomda ekstrasellüler müsin içerisinde tümör hücreleri vardır.

- Medüller ve müsinöz karsinomların prognozları; invaziv duktal ve lobüler karsinoma oranla daha iyidir.
- Memenin medüller kanseri, seminom-disgerminomda tümör lenfositlerle infiltredir.
- Medüller karsinomlar hormon reseptörü taşımazlar ve c-erb-B2 negatiftirler.

19. Aşağıdaki meme kanserlerinden hangisi <u>daha iyi</u> prognozludur? (Nisan 97)

A) İnvazif duktal karsinom
B) Müsinöz karsinom
C) İnvazif lobüler karsinom
D) İnflamatuvar karsinom
E) Taşlı yüzük hücreli karsinom

Doğru cevap: B

Çok güzel bir soru!!! Gözler hemen tübüler karsinomu arıyor. Ancak şıklarda yok.

Müsinöz karsinom:

- İntrasellüler ve ekstrasellüler müsin üretir.
- **Yaşlı kadınlarda görülür.**
- Yumuşak kitlelerdir.
- Müsin gölcükleri içine dağılmış küçük tümöral hücre grupları izlenir.
- **Prognozu normal invaziv karsinomdan daha iyidir.**
- **Hormon reseptörü var, erb B2 nadirdir.**

İnflamatuvar karsinom: Klasik invaziv duktal karsinomun çok hızlı büyüyen klinik varyantıdır. İnflamasyonla ilişkisi yoktur. Kliniğinde verdiği izlenimden dolayı bu adı alır. Kitle yapmaz; çünkü **memenin nerdeyse tamamı bir kitledir**, yaygın invaze eder. Çok kötü prognozludur.

20. İleri yaş kadınlarda görülen ve yavaş büyüyen meme kanseri tipi aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2000)

A) İnfiltratif lobüler karsinom B) Komedo karsinom
C) Müsinöz karsinom D) Tübüler karsinom
E) İnfiltratif duktal karsinom

Doğru cevap: C

19. sorunun açıklamasına bakınız.

Komedokarsinnom, duktal karsinoma in situnun alt tiplerinden biridir.

21. Aşağıdaki meme kanseri tiplerinin hangisinde, prognoza ilişkin beklenti diğerlerinden <u>daha iyidir</u>? (Nisan 2000)

A) Metaplastik karsinom
B) Taşlı yüzük hücreli karsinom
C) İnvaziv lobüler karsinom
D) Tubüler karsinom
E) Klasik invaziv duktal karsinom

Doğru cevap: D

Metaplastik karsinom ve **taşlı yüzük hücreli karsinom**un prognozu görüldükleri tüm organlarda olduğu gibi memede de çok kötüdür. Şıklar arasında en yavaş seyir göstereni tubüler karsinomdur.

Meme kanseri histolojik tipleri ve tedavi sonrası 10 yıllık sürvi oranları

- İn situ duktal (intraduktal) kanser /İn situ lobüler kanser .... % 75
- Tübüler kanser> .... % 65
- Papiller kanser .... % 65
- Medüller ve Müsinoz kanser .... % 58
- İnvaziv Lobüler kanser .... % 34
- İnvaziv Duktal kanser (NST) .... % 29
- Taşlı yüzük hücreli kanser< .... % 29

22. İnvaziv meme kanserinin prognozu ile ilgili <u>en önemli</u> faktör aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2002)

A) Aktive onkogenlerin varlığı
B) Histolojik tip ve derece
C) Progesteron reseptörlerinin varlığı
D) Östrojen reseptörlerinin varlığı
E) Aksiller lenf nodu tutulumu

Doğru cevap: E

Çok sık sorulan ve çok önemli olan bir konu da meme kanserlerinin prognostik kriterleri. Özellikle son yıllarda sıklıkla sorulmaya başladı.

Kötü Prognoz Kriterleri

- Meme kanserinde **en önemli prognostik faktör klinik evre (stage) ve aksiller lenf nodu metastazının var olup olmamasıdır.**
- **Lenf nodu tutulumu** olan vakalar daha kötü prognozludur. Bunların içinde de 4 ya da daha fazla lenf nodu tutulanlar, 3 ya da daha az tutulanlardan kötü prognoz gösterirler.
- **İnflamatuvar kanserin** olması evreyi direkt evre 3'e çıkartır. Yani meme kanserinde evrelemeyi TNM ve inflamatuvar tip etkilemektedir.
- **Diğer kötü prognoz kriterleri:**
  - Yaygın ödem ve deride multipl nodül görülmesi
  - Göğüs duvarına fiksasyon
  - Proliferasyon hızı ve anöploidi derecesi
  - **C-erb-B2 (Her 2 / neu)** ekspresyonu
  - Anjiyogenez: Tümör içinde ve dışında yeni damar formasyonu görülmesi metastaz şansını arttırır.
  - Histolojik tip ve grade: 30 yıllık yaşam süreleri intraduktal kanser için %74, infiltratif duktal için %29'dur. Kötü diferansiye tümörlerin prognozu daha kötüdür. **Taşlı yüzük hücreli karsinomlar kötü prognozludur.**
  - Lenfovasküler invazyon: Kötü prognoz işaretidir. Dermal lenfatiklerin tutulumu durumu iyice kötüleştirir.
  - **Östrojen ve progesterone reseptörü ekspresyonunun olmaması** kötü prognozdur.

23. Aşağıdaki faktörlerden hangisi meme kanseri prognozunu belirlemede <u>en önemlidir</u>? (Nisan 2009)

A) Histolojik alt tip
B) Lenf nodu metastazı
C) Hormon reseptörleri
D) Tümörün derecesi
E) Proliferasyon hızı

Doğru cevap: B

22. sorunun açıklamasına bakınız.

24. Aşağıdakilerden hangisi meme karsinomunun majör prognostik faktörlerinden biri <u>değildir</u>? (Eylül 2016 Orijinal)

A) Histolojik alt tip
B) İnflamatuvar karsinom varlığı
C) Lenf nodu metastazı bulunması
D) Uzak metastaz bulunması
E) Tümörün boyutu

Doğru cevap: A

Meme kanseri prognostik faktörleri ile ilgili esas olarak majör-minör prognostik faktörler bilgisini sorgulayan meme hastalıkları sorusudur. Evrelemenin en önemli prognostik faktör olduğu bilgisiyle soruya yaklaşmak mantıklıdır.

Meme kanserinde majör prognostik faktörler:

- İnvaziv karsinom veya insitu hastalık varlığı,
- Uzak metastaz,
- Lenf nodu metastazı,
- Tümör boyutu,
- Lokal ilerlemiş hastalık,
- İnflamatuvar karsinom
- **Uzak metastaz, lenf nodu metastazı, tümör boyutu (TNM) kanserin yayılımını (evre) gösteren en önemli prognostik faktörlerdir.**

Meme kanserinde minör prognostik faktörler:

- Histolojik subtip,
- Histolojik grade,
- Östrojen ve progesteron reseptörleri,
- HER2/neu,
- Lenfovasküler invazyon,
- Proliferasyon hızı,
- DNA içeriği,
- Neoadjuvan tedaviye cevabı,
- Gen ekspresyon profili

Son Robbins baskısında da **inflamatuvar karsinomun** prognoz ile direkt ilişkili olan evrelemede kullanılan bir kriter olduğu ve evreyi meme kanseri evre III'e yükselttiği bilgisi bulunmaktadır.

25. Aşağıdaki bulgulardan hangisi meme kanserinde kötü prognoz belirleyicisidir? (Eylül 2007)

A) Müsinöz karsinom histolojisi
B) Östrojen reseptör pozitifliği
C) HER2/neu aşırı ekspresyonu
D) Papiller karsinom histolojisi
E) Adenozis ve apokrin metaplazi

Doğru cevap: C

Meme kanserinin **en önemli** prognoz kriteri **klinik evre (stage) ve aksiler lenf nodu** metastazının var olup olmamasıdır.

22. sorunun açıklamasına bakınız.

26. Daha önce meme kanseri nedeniyle modifiye radikal mastektomi geçiren hastanın kolunda da kanser gelişiyor.

Bu hastada <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 99)

A) Hemanjiyoendotelyoma
B) Hemanjiyosarkom
C) Adenom
D) Rabdomiyosarkom
E) Lenfanjiyosarkom

Doğru cevap: E

Meme cerrahisi sonrası gelişen lenfödemin bir komplikasyonu sorulmuş.

Lenfanjiyosarkom; daha çok meme kanserli hastalarda yapılan radikal mastektomiden sonra gelişen lenf ödemli bölgelerde (aksiller lenf nodları alındığı için drenajı bozulmuş kolda) görülür, hassastır ve çabuk metastaz yapar. İlk olarak bir morluk olarak ortaya çıkar.

Hemanjiyoendotelyoma, çocukluk döneminde görülen bir damar tümörüdür.

Hemanjiyosarkom, arsenik ve vinil klorid maruziyetinde görülen malign damar tümörüdür.

Adenom, glandüler kökenli benign bir tümördür.

Rabdomiyosarkom, çocuklarda en sık görülen yumuşak doku sarkomudur.

Meme Tümörleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Miyoepitelyal hücrelerin önemi**....İnvaziv kanserde yok olmaları. Bu nedenle görülmüyorsa en olası tanı invaziv kanserdir.
2. **Miyoepitelyal hücrelerin immünhistokimyası**... S-100, CD10, p63, calponin ve aktin, düz kas miyozin ağır zinciri
3. **Siklosporin kullananlarda görülme olasılığı artan meme tümörü**...Fibroadenom
4. **Memede "Popcorn" kalsifkasyonun görüldüğü tümör**...Fibroadenom
5. **İnterlobüler stromadan köken alan meme tümörleri**...Anjiosarkom, liposarkom, fibröz tümör
6. **Meme kanseri gelişmesinde en önemli risk faktörleri** ...ileri yaş ve östrojen
7. **Familyal meme kanserinde mutant gen**...BRCA-1
8. **Sporadik meme kanserlerinde en sık mutasyona uğrayan gen**...P53
9. **Mutasyonunda meme kanseri gelişmesine neden olabilen genler**... BRCA-1, BRCA-2, p53, PTEN, ATM, LKB1/ STK11, CHECK-2
10. **Meme insitu duktal kanseri subtipleri** ...Komedo, papiller, mikropapiller, solid, kribriform
11. **En tehlikeli olan insitu duktal karsinoma subtipi**...Komedokanser
12. **Mamografide mikrokalsifikasyonların en sık nedeni**... Duktal karsinoma insitu
13. **İnvaziv meme kanserlerinin en sık görülen tipi**...ER (östrojen reseptörü) (+), Her-2 (-) (luminal tip)
14. **Yaşlı kadınlarda ve erkeklerde en sık görülen, en iyi prognoz ve en uzun yaşam süresi ile ilişkili meme kanseri tipi**...ER (+), Her-2 (-), düşük proliferasyon
15. **Stewart-Treves sendromu nedir**...Mastektomi sonrası lenfödem zemininde gelişen anjiosarkom
16. **Meme kanserinde portakal kabuğu manzarası (peau de orange) oluşma mekanizması**...Tümör hücrelerinin lenfatikleri infiltre etmesi
17. **Meme kanseri grade'lemesi için kullanılan skorlama**...Nottingham histolojik skorlaması
18. **Nottingham histolojik skorlaması parametreleri**...nükleer grade, tübül formasyonu, mitotik oran
19. **Meme kanserinin özel bir histopatolojik tipi olmayıp, görüldüğünde evreyi direkt 3'e çıkaran durum**...inflamatuvar meme kanseri

ERKEK MEME HASTALIKLARI

1. **Aşağıdakilerden hangisi jinekomasti gelişiminde rol oynar?** (Eylül 94)

   A) Prostat kanseri
   B) Hipopituitarizm
   C) Kriptorşidizm
   D) Siroz
   E) Testis tüberkülozu

Doğru cevap: D

Erkek meme hastalıklarında toplam iki soru var: Jinekomasti- erkek meme kanseri.

Jinekomastide duktusların sayısı artmıştır, asinüs (lobül) yoktur. **Hiperöstrojenizm,** karaciğer sirozu, alkol, marihuana, eroin, Klinefelter sendromu ve **Leydig hücreli testis tümörü** jinekomastide rol oynar.

Büyük hücreli Akciğer kanserinde de jinekomasti görülür.

Diğer şıklarda verilen hastalıkların hiperöstrojenizm ile ilgisi yoktur.

- Jinekomastinin asıl nedeni **östrojen** fazlalığıdır.

2. **Aşağıdakilerden hangisi jinekomastiye neden olmaz?** (Eylül 2004)

   A) Karaciğer sirozu
   B) Leydig hücreli tümör
   C) Klinefelter sendromu
   D) Digoksin grubu ilaçların alınması
   E) Gonadotropin düzeyinin düşük olması

Doğru cevap: E

Erkek meme hastalıklarında toplam iki soru var: Jinekomasti - erkek meme kanseri.

Jinekomasti:

Erkek memesi hormonal etkilere, kadın memesine göre çok daha az duyarlıdır. Erkek memesinin irileşmesine jinekomasti denir. Şu nedenlerle meydana gelir;

- **Östrojen fazlalığı** (jinekomasti kadınlardaki fibrokistik değişikliklerin erkeklerdeki karşılığıdır. En önemli neden **karaciğer sirozu** nedeniyle karaciğerde östrojenlerin metabolize edilemeyişidir).
- Klinefelter sendromu, testiküler atrofi, testiküler feminizasyon
- **Östrojen salgılayan tümörler** (Leydig hücreli tümörler, germ hücreli tümör (HCG), hepatoma, feminizan adrenal tümör, hipofiz tümörleri)
- **Östrojen tedavisi**
- **İlaçlar** (spironolakton, simetidin, rezerpin, digitaller, ergotamin tartarat, tiroid ekstresi, difenilhidantoin, koryonik gonadotropin, sitotoksik kemotöropatikler)

Meme Hastalıkları ve Patolojisi

Puberte ve ileri yaşlarda **fizyolojik jinekomasti** sık görülür. Jinekomastinin morfolojik özellikleri, intraduktal hiperplaziye benzer. Genelde her iki memede ara sıra tek memede, areola altında düğme büyüklüğünde şişlik oluşur.

3. Kırk beş yaşındaki erkek hasta, sol meme başı akıntısı nedeniyle başvuruyor. Fizik muayenede sol meme başına yakın 2 cm çaplı ve diğer alanlara göre daha sert bir alan palpe ediliyor. Mamografik incelemede Bİ-RADS 5 kitle tanımlanıyor. Patolojik incelemede invaziv kanser rapor ediliyor.

Bu hastada görülmesi beklenen en olası kanser aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2015 Orijinal)

A) İnvaziv lobüler karsinom
B) İnvaziv duktal karsinom
C) Musinöz karsinom
D) Tübüler karsinom
E) Medüller karsinom

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Erkek memesinde en sık saptanan karsinom tipi aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2015 BENZERİ)

A) İnsitu lobüler karsinom
B) İnvaziv duktal karsinom
C) Skuamöz hücreli karsinom
D) Non-Hodgkin lenfoma
E) Liposarkom

Doğru cevap: B

Daha önce hiç sorulmamış son robbinste geçen taze bilgiyi soran zor bir soru..

Erkek Meme Kanseri

Nadirdir.

Risk faktörleri; ailede meme kanseri, testiküler disfonksiyon (kleinfelter sendromu), egzojen östrojenlere maruziyet, ileri yaş, infertilite, obesite, RT, önceki benign meme hastalığı, batılı ülkelerde yaşamaktır.

Jinekomasti risk faktörü değildir.

Erkekte **BRCA-2 mutasyonu** daha sıktır. Prognostik faktörler aynıdır.

İnvaziv duktal karsinom: luminal A tip: İnvaziv duktal karsinomum ER(+) Her 2 (-) olan diğer alt tiplere göre daha iyi prognozlu olan bu tipi yaşlı kadınlarda ve erkeklerde en sık görülen meme kanseridir.

İnvazif lobüler karsinom, e-kaderin mutasyonu ile karakterize, sıklıkla taşlı yüzük hücre morfolojisine sahip, fibröz stromayı tek sıra şeklinde infiltre eden tümör kordonları ile karakterizedir.

Müsinöz karsinom, yaşlılarda görülen, müsin üreten iyi prognozlu bir tümördür.

Tubuler karsinom, iyi diferansiye tümör hücrelerinden oluşan iyi prognozlu bir tümördür.

Medüller karsinom, yaşlı kadınlarda, yavaş büyüyen, yumuşak kitle ile karakterizedir. Yoğun lenfositik infiltrasyon görülmesi tipiktir.

Erkek memesinde medüller, müsinöz ve tubüler karsinomlar son derece nadirdir. Ayrıca insitu lobüler, skuamöz hücreli karsinom, Non-Hodgkin lenfoma ve liposarkom çok nadirdir. Bu nedenle erkekte malign meme tümörü var ise bu **çok büyük olasılıkla duktal karsinomdur.**

Erkek duktal karsinomlar sıklıkla sentral (areola altı) yerleşirler ve Paget hastalığı tarzında deriye yayılımları duktuslar kısa olduğu için kadın meme karsinomlarına oranla çok daha sık izlenir.

Erkek Meme Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Jinekomasti nedenleri...** siroz, alkolizm, Klinefelter sendromu, ilaçlar, puberte
2. **Erkek meme kanseri risk faktörleri...** Ailede meme kanseri, testiküler disfonksiyon (Klinefelter sendromu), egzojen östrojenlere maruziyet, ileri yaş, infertilite, obezite, radyoterapi, önceki benign meme hastalığı, jinekomasti
3. **Erkek meme kanserinde mutasyona uğrayan genler...** En sık BRCA-2, sonra BRCA-1

Meme Hastalıkları ve Patolojisi



KAS ve İSKELET SİSTEMİ HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

KEMİK VE KIKIRDAĞIN GELİŞİMSEL HASTALIKLARI

1. Özelleşmiş bağ dokuları arasında yalnızca kemikte bulunan, serum düzeyi ölçülebilen ve osteoblastik aktivite için duyarlı ve özgün protein aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2012)

A) Fibronektin **B)** Osteonektin
C) Alkalen fosfataz **D)** Trombospondin
E) Osteokalsin

Doğru cevap: E

Soru kemik yapım göstergeleri arasında klinik branşlarda bahsedilen literatürde yeni giren osteokalsinin farkını sormak için hazırlanmış bir soru.

Kemik matriks proteinlerinden sadece **osteokalsin** kemik için spesifiktir ve osteoblast aktivitesini gösterir.

Alkalen fosfataz ise vücuttaki birçok dokudan salınması nedeniyle kemiğe spesifik değildir. Ancak aynı zamanda osteoblastik aktiviteyi de gösterir.

Fibronektin ve osteonektin matriks proteinleridir.

Trombospondin apopitoziste apopitotik hücreyi diğer hücrelerin ve makrofajların tanınmasında rol oynayan bir yüzey molekülüdür.

2. Aşağıdaki kemik matriks proteinlerinden hangisi osteoblast kaynaklı değildir? (Nisan 2014 Orijinal)

A) Osteokalsin
B) Trombospondin
C) Osteonektin
D) Tip 1 kollajen
E) Beta-2 mikroglobulin

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki kemik proteinlerinden hangisi serum kökenlidir? (Nisan 2014 BENZERİ)

A) Osteopontin B) Kemik siyaloprotein
C) Fibronektin D) Osteokalsin
E) Albumin

Doğru cevap: E

Kemik proteinlerinin kaynakları ve kemik hastalıklarının patogenezleri bilinmelidir.

Kemik matriks proteinleri osteoblast veya serum kaynaklı olabilir. Beta-2 mikroglobulin osteoblast kaynaklı değil, serum kaynaklıdır.

Osteoblast Kaynaklı Proteinler

- Tip-1 kollajen
- Hücre adezyon proteinleri
  - Osteopontin, fibronektin, trombospondin
- Kalsiyum bağlayıcı proteinler
  - Osteonektin, kemik siyaloprotein
- Mineralizasyonda görevli proteinler
  - Osteokalsin
- Enzimler
  - Kollajenaz, alkalen fosfataz
- Büyüme faktörleri
  - IGF-1, TGF-beta, PDGF
- Sitokinler
  - IL-1, IL-6, RANK-L

Serum Kaynaklı Proteinler

- Beta-2 mikroglobülin
- Albümin

Kemik ve Kıkırdağın Gelişimsel Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Kemiğin kök hücresi**...*Osteoprogenitör hücre*
2. **Osteoprogenitör hücreden gelişmeyen kemik hücresi**...*Osteoklast*

HORMONLARDA VE SİNYAL TRANSDÜKSİYONUNDA DEFEKTE BAĞLI ORTAYA ÇIKAN KEMİK HASTALIKLARI

1. Aşağıdaki hastalıklardan hangisi kemik kıkırdağındaki patolojiden kaynaklanıp kafatası ve omurga kemiklerini etkilemeden ekstremite kısalığına sebep olur? (Nisan 2001)

A) Osteopetrozis **B)** Akondroplazi
C) Osteogenezis imperfekta **D)** Osteoporoz
E) Osteomalazi

Doğru cevap: B

Cücelik sebeplerinin ayırıcı tanısı iyi bilinmesi gereken konulardan biridir.

Akondroplazi:

- **En sık** görülen iskelet displazisi ve cüceliğin **majör** sebebidir.
- Büyüme kıkırdaklarında sorun vardır. Normalde FGF'nin FGF 3 reseptörünü uyarması kıkırdak

proliferasyonunu inhibe etmektedir. Bu hastalıkta ise **FGFR-3 reseptörünün mutasyonu** sonucu otoaktivasyonu söz konusu olup **erken dönemde epifiz kıkırdakları kapanır.**

- **OD geçer.**
- Özellikle **proksimal ekstremitelerde kısalık, normal gövde uzunluğu, genişlemiş kafa çevresi ve basık burun kökü** ile karakterizedir.
- Baş büyüklüğü **"frontal bossing"**den dolayı makrosefalik olabilir. **Akondroplazili çocuklarda ani bebek ölümleri artmıştır.** Bunun sebebi **dar foramen magnuma** bağlı spinal kordun kompresyonudur. Sık enfeksiyonlara bağlı ileri dönemlerde iletim tipi sağırlık görülür. Ekstremitelerde özellikle parmaklarında güçlü görünüm izlenir **(trident).**
- **Lumbal lordoz** gelişir. Histopatolojik olarak epifiz plakları dardır ve epifiz ile metafiz arasında kemik oluşumu izlenir. Bu durum kısa ve kalın kemikleşmeye neden olur.
- **Radyografide** spinal kanal dar ve intervertebral disk mesafesi artmıştır. **En sık görülen kondrodistrofidir** ve **spondilometafizyal bir displazidir.**
- Radyografide özellik lumbal vertebraların **pedinküller arası mesafe azalır. Akondroplazi için karakteristiktir.** Normal kişilerde bu mesafe artar.

Osteopetrozis: Osteoklastın kemik rezorpsiyonunda görevli karbonik anhidraz enzimi defektiftir. Osteoklast çalışmaz ve osteoblast dominant hale gelir.

Osteogenezis imperfekta: Tip 1 kollajen eksikliği ile karakterize, mavi sklera ve kemik kırığı ile seyreden bir hastalıktır. Ekstraselüler matriks proteinleri defektiftir.

Osteoporoz: Kemik kitlesinde azalma ile karakterize, keimiği en sık görülen metabolik hastalığıdır.

Osteomalazi ve raşitizm: D vitamini eksikliğine bağlı kemik mineralizasyonu defektiftir.

2. Fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3'teki (FGFR3) mutasyona bağlı olarak gelişen kalıtsal kemik hastalığı aşağıdakilerden hangisidir? (Şubat 2018 Orjinal)

A) Osteopetrozis
B) Akondroplazi
C) Osteogenezis imperfekta
D) Osteitis deformans
E) Fibröz displazi

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Akondroplazide epifiz kıkırdaklarının erken dönemde kapanmasının nedeni aşağıdakilerden hangisidir? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) GNAS gen mutasyonu
B) FGFR-3 mutasyonu
C) Karbonik anhidraz enzim eksikliği
D) Tip 1 kollajen sentezi eksikliği
E) SQSTM1 gen mutasyonu

Doğru cevap: B

Kemik hastalıklarının genetik mekanizmaları da bilinmelidir.

FGFR-3 reseptörünün mutasyonu sonucu otoaktivasyonu söz konusu olup erken dönemde epifiz kıkırdaklarının kapanması akondroplazi cüceliğinin temel mekanizmasıdır.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

- **Fibröz displazi**
  - Sık izlenmeyen, benign, tümör benzeri lezyonlardır. Normal trabeküler kemiğin, yoğun fibröz doku proliferasyonu ve bunun arasında bozuk adalar halinde (Çin harfi ya da çengel şekilli) malforme kemiğin bulunuşu şeklindedir.
  - **McCune-Albright sendromu** :Polyostotik hastalık, cafe-au-lait lekeleri, endokrin anomaliler, puberte prekoks, hipertiroidi, pituiter adenomlar (özellikle GH salgılayan), primer adrenal hiperplazi birlikteliğidir. Bu formda **GNAS gen mutasyonu** ve cAMP artışı vardır.
- **Osteopetrozis**
  - Diffüz simetrik iskelet sklerozu ile sonuçlanan herediter hastalıktır. Normalde osteoklastlar kemik rezorpsiyonunu ortamı asidik yaparak sağlarlar. Bu asidik ortam ise karbonik anhidraz enzimi (CA-2) ile meydana gelir. Bu hastalıkta OR tipte **karbonik anhidraz 2 enzimini** kodlayan CA2 geni bozuktur. Bu enzim eksikliğinde osteoklastlar kemiği rezorbe edemez.
  - OR şiddetli formlarında klor kanallarını kodlayan gen olan CLCN7 geni bozuktur. Diğer bozuk olan gen ise proton pompasını kodlayan TCIRG1 gen mutasyonudur. Bu genlerin bozukluğunda ortam asidik yapılamaz. Osteopetrozis oluşmasındaki diğer mekanizmalar ise RANK, M-CSF ve OPG mutasyonlarıdır.
- **Osteogenezis imperfekta**
  - **Tip 1 kollajen sentezinde defekt** vardır. Dolayısıyla tip 1 kollajenin yoğun olduğu kemik, eklem, kulak, deri ve dişler sıklıkla etkilenir. Bu hastalık bağ dokunun en sık genetik geçişli hastalığıdır. Sıklıkla OD geçer.
  - Tip 2 sıklıkla OR geçer ve en ölümcül formudur. İntrauterin veya doğum sonrasında ölüm olabilir. Tip 1 ise OD geçer. Yaşam süresi genellikle etkilenmez. Kemik kırıkları çocukluk çağında sık olmakla beraber puberteyle birlikte azalır.
- **Paget hastalığı (Osteitis deformans)**
  - Aşırı osteoklastik aktivite, osteoblastik ve osteoklastik aktivite ve son aşamada osteoblastik aktivite ile giden üç aşamadan oluşan bir hastalıktır. Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte çevresel ve genetik faktörler suçlanmaktadır. Genetik geçenlerin çoğu OD patterndedir. **SQSTM1 geni** ailevi geçenlerin %40-50'sinde bulunmuştur. Bu gen RANK sinyalini arttırarak osteoklast aktivasyonuna neden olmaktadır.

Hormonlarda ve Sinyal Transdüksiyonunda Defekte Bağlı Ortaya Çıkan Kemik Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Genetik cüceliğin en sık nedeni**...Akondroplazi
2. **Erken dönemde ölümle sonuçlanan cücelik formu**....Tanatoforik cücelik

EKSTRASELLÜLER YAPI PROTEİNLERİNDEKİ DEFEKTLERE BAĞLI ORTAYA ÇIKAN HASTALIKLAR

1. Bir travma olmadığı hâlde son 5 ay içinde üçüncü defa kemiği kırılan 3 yaşındaki erkek çocuğun bazı yakın akrabalarında da benzer bir durum olduğu öğreniliyor. Çocuğun skleralarının mavimsi olduğu ve işitme sorunları yaşadığı dikkat çekiyor. Radyografide kemik kütlesinin normalden oldukça düşük olduğu saptanıyor. Eski ve yeni tarihli çok sayıda kırık görülüyor.

Bu hastadaki genetik bozukluğun <u>en olası</u> aktarılma şekli aşağıdakilerden hangisidir? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Mitokondriyal
B) X'e bağlı resesif
C) X'e bağlı dominant
D) Otozomal resesif
E) Otozomal dominant

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Osteogenezis imperfekta için aşağıdakilerden hangisi doğru <u>değildir</u>? (Ağustos 2017 BENZERİ)

A) En sık otozomal resesif geçer
B) Mavi sklera görülebilir
C) Kemik kırığı görülebilir
D) Tip 1 kollajen sentezinde defekt vardır
E) Sağırlık olabilir

Doğru cevap: A

Konnektif bağ doku hastalıklarının nasıl kalıtıldığı çok önemlidir. bu örnek, Osteogenezis imperfekta'yı soran özellikle OD geçtiğini bilmenizi isteyen bir soru.

Osteogenezis İmperfekta:

- **Tip 1 kollajen sentezinde defekt vardır.** Bu nedenle **anormal kemik matriks yapılanması görülür.**
- **Tip 1 kollajenin yoğun olduğu kemik, eklem, kulak, deri ve dişler** sıklıkla etkilenir.
- Bu hastalık bağ dokunun **en sık** genetik geçişli hastalığıdır. Sıklıkla **OD** geçer.
- **Tip 2** sıklıkla OR geçer ve **en ölümcül** formudur. İntauterin veya doğum sonrasında ölüm olabilir.
- **Tip 1 ise OD geçer.** Yaşam süresi genellikle etkilenmez. Kemik kırıkları çocukluk çağında sık olmakla beraber puberteyle birlikte azalır.
- **Mavi skleranın** oluşma nedeni skleranın incelmesi ve altındaki koroidin refle vermesidir.
- Sensörinöral ve iletim tipi işitme kaybı bir aradadır.
- Dişler küçük, şekilsiz ve mavi-sarı olabilirler.

2. **Osteogenezis imperfektada sıklıkla görülen özellik aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 90)

A) Mavi sklera
B) Kalın deri
C) Ekzoftalmi
D) Band keratopati
E) Hiperkalsemi

Doğru cevap: A

Osteogenezis imperfekta kısa bir konu ama çok önemli bazı spot özellikleri var. Bu soru hastalığın en meşhur özelliğilerinden biri olan mavi sklerayı nokta atışı şeklinde sormuş.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

3. **Mavi sklera aşağıdaki durumların hangisinde görülür?** (Nisan 95)

A) Akondroplazi
B) Down sendromu
C) Noonan sendromu
D) Osteogenezis imperfekta
E) Turner sendromu

Doğru cevap: D

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Akondroplazi, Down sendromu, Noonan sendromu ve turner sendromunda mavi sklera beklenmez.

Önemli not: Demir eksikliği anemisi ve romatoid artritte de mavi sklera görülebilir.

4. **Anormal matriks yapılanması ile karakterize kemik gelişim kusuru aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2010)

A) Osteopetrozis
B) Akondroplazi
C) Osteogenezis imperfekta
D) Osteitis deformans
E) Osteomalazi

Doğru cevap: C

Kemik patolojisinden direkt bilginin (hastalık patogenezi) irdelendiği bir detay bilgi sorusu.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

"Anormal matriks yapılanması" ifadesi kemik matriks proteinlerinin en önemli elemanı olan **Tip 1 kollajeni** akla getiriyor. Tip 1 kollajene spesifik olan hastalık ise **osteogenezis imperfektadır.**

Osteopetroziste karbonik anhidraz enzimi bozuktur ve osteoklast çalışmaz.

Akondroplazide epifiz kıkırdakları bozuktur. Uzun kemikler kısa kalır, göde etkilenmez.

Osteitis deformans (paget hastalığı) osteoklast disfonksiyonu ile giden bir hastalıktır.

Osteomalazide D vitamini eksikliği nedeniyle kemiğin mineralizasyonu bozuktur.

METABOLİK YOLLARDA (ENZİMLER, İYON KANALLARI VE TRANSPORTERLAR) DEFEKT OLAN HASTALIKLAR

1. Osteoklastik aktivitenin bozuk olduğu bu nedenle kemik metabolizmasının azaldığı hastalık aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 93)

A) Osteogenezis imperfekta **B)** Osteopetrozis
C) Osteomalazi **D)** Osteosarkom
E) Raşitizm

Doğru cevap: B

Kemik hastalıklarının terminolojisi ve mekanizması son derece önemli parametrelerdir. bu soru osteopetrozisin tanımını soruyor.

Osteopetrozis:

- **Diffüz simetrik iskelet sklerozu ile sonuçlanan herediter hastalıktır.**
- 2 tipi vardır. **OR ve OD tip.**
  - OR erken dönemde bulgu verir ve çok şiddetlidir.
  - OD tip ise hafif seyirli ve en sık görülen tiptir.

Patogenez:

- Normalde osteoklastlar kemik rezorpsiyonunu ortamı asidik yaparak sağlarlar. Bu asidik ortam ise **karbonik anhidraz enzimi (CA-2)** ile meydana gelir. Bu hastalıkta OR tipte karbonik anhidraz 2 enzimini kodlayan CA2 geni bozuktur. Bu enzim eksikliğinde **osteoklastlar kemiği rezorbe edemez.**
- OR şiddetli formlarında klor kanallarını kodlayan gen olan CLCN7 geni bozuktur.
- Diğer bozuk olan gen ise proton pompasını kodlayan TCIRG1 gen mutasyonudur.
- Bu genlerin bozukluğunda ortam asidik yapılamaz.
- Osteopetrozis oluşmasındaki diğer mekanizmalar ise RANK, M-CSF ve OPG mutasyonlardır (Bu reseptörler bu konunun başında anlatılmıştır). Bu hastalıkta osteoklastlar normal, artmış veya azalmış olabilirler.

Morfoloji:

- Kemik dokuda osteoklast aktivitesinde defekt sonucu **yaşlı kemik uzaklaştırılamaz**. Oluşan yeni, **sklerotik kemik kolay kırılır.**
- Medulla tamamen kapanacağından **hematopoez de bozulur;** ekstramedüller hematopoez görülür.
- Ağır olgularda **doğumdan sonra kırıklar, anemi ve hidrosefali ile ölüm** izlenir. Yaşayanlardaysa kafa çiftlerine bası nedenli patolojiler, hepatosplenomegali ve enfeksiyonlar görülür. Sürvi kısadır.
- Grafide **çok radyodens** bir görünüm vardır.
- Osteopetrozis kemik iliği transplantasyonu ile tedavi edilen ilk genetik hastalıktır. Çünkü osteoklastlar makrofajlardır ve monosit kökenlidirler.

Osteogenezis imperfekta: Tip 1 kollajen eksikliği ile karakterize, mavi sklera ve kemik kırığı ile seyreden bir hastalıktır. Ekstraselüler matriks proteinleri defektiftir.

Osteomalazi ve raşitizm: D vitamini eksikliğine bağlı kemik mineralizasyonu defektiftir.

Osteosarkom, kemiğin en sık görülen primer malign tümörüdür.

Metabolik Yollarda (Enzimler, İyon Kanalları ve Transporterlar) Defekt Olan Hastalıklar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

- **Karbonik anhidraz enzimi eksik olan herediter kemik hastalığı...***Osteopetrozis*

KEMİK VE KIKIRDAĞIN KAZANILMIŞ HASTALIKLARI

1. Uzun süreli hareketsizlik nedeniyle kemiklerde meydana gelen lezyon aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 88)

A) Fibröz displazi **B)** Dejeneratif artrit
C) Osteoartrit **D)** Osteomalazi
E) Osteoporoz

Doğru cevap: E

En sık görülen metabolik kemik hastalığı olduğu için osteoporozun özelliklerini bilmemiz gerekir.

Osteoporoz

Metabolik kemik hastalıklarının **en sık** görülenidir. Kemik kitlesinde azalma ve kemik frajilitesinde artma ile karakterizedir.

Primer osteoporoz:

- **Postmenopozal:** Östrojen eksikliği özellikle postmenapozal osteoporozda önemlidir. Östrojen azalması IL-1, IL-6 ve TNF düzeylerinde artışa neden olur. Bu sitokinler RANKL artışına ve OPG azalmasına neden olurlar. Her ne kadar osteoblastik aktivite artsa da osteoklastik aktivite kadar fazla olmadığı için net etki osteoporozdur.
- **Senil:** Yaşlanmada en önemli özellik osteoblastların proliferasyonu ve sentez özelliklerinin azalmasıdır.
- **İdiopatik**
- **Genetik:** RANKL, OPG, RANK, LRP5 genleri kemik turnover'ında önemlidir.

Sekonder osteoporoz:

- **Endokrin hastalıklar:** Hiperparatiroidizm, hipo-hipertiroidizm, hipogonadizm, hipofiz tümörleri, diyabet mellitus tip 1, Addison hastalığı.
- **Neoplaziler:** Multiple miyelom, karsinomatozis
- **Gastrointestinal hastalıklar:** Malnütrisyon, malabsorbsion, karaciğer yetmezliği, Vit. C ve D eksikliği
- **Romatolojik hastalıklar**
- **İlaçlar:** Antikoagülanlar, kemoterapi, antikonvülsanlar, alkol
- **Nadir durumlar:** Osteogenesis imperfekta, immobilizasyon, pulmoner hastalık, homosisteinüri, anemi

Morfoloji:

- **Majör mikroskopik bulgu incelmiş trabeküller ve genişlemiş Haversian kanallarıdır.**
- Klinikte en sık vertebralar (torasik ve lomber) osteoporoza uğrar.
- Vertebrada kompresyon kırıkları sık izlenir ve bunlar akut semptom vermeyebilir.
- Mekanik faktörler belirleyicidir. **Hareketsizlik riski arttırır.**

Fibröz displazi, normal trabeküler kemiğin, yoğun fibröz doku proliferasyonu ve bunun arasında bozuk adalar halinde (Çin harfi ya da çengel şekilli) malforme kemiğin bulunuşu şeklindedir.

Dejeneratif artrit ve osteoartrit eklem kıkırdağındaki mekanik stres nedeniyle meydana gelir ve aynı zamanda eklemin en sık hastalığıdır.

Osteomalazi, D vitamini eksikliğine bağlı olarak gelişen mineralizasyon bozukluğudur.

2. **Kemik kitlesi azalmasına rağmen yapısını değiştirmeyen hastalık aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 92)

A) Osteogenezis imperfekta B) Osteoporoz
C) Osteomalazi D) Raşitizm
E) Osteopetrozis

Doğru cevap: B

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Osteoporozda kemik kitlesi azalmasına rağmen yapısı değişmez.

Osteogenezis imperfekta, matriks proteinlerinin anormal yapılanmasıdır.

Osteomalazi ve raşitim D vitamini eksikliği nedeniyle gelişen mineralizasyon defektidir.

Osteopetrozis, osteoklast hücrelerinin disfonksiyonu nedeniyle yaşlı kemiğin metabolize edilememesidir.

3. **İlk olarak osteolitik, sonra osteolitik-osteoblastik, en son ise osteosklerotik lezyonlarla karakterize kemik hastalığı aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 99)

A) Paget hastalığı B) Osteoporoz
C) Osteogenezis imperfekta D) Osteomalazi
E) Osteopetrozis

Doğru cevap: A

Paget hastalığı, kendine has kemik bulguları nedeniyle sık sık sorulan bir konudur. Patogenezi ve morfolojisini bilmemiz gerekir.

Paget hastalığı (osteitis deformans):

- Lokalize ve epizotlar halinde, **aşırı osteoklastik aktivite** ve kemik rezorpsiyonu
- Takiben aşırı kemik yapımı ve yıkımı **(osteoblastik ve osteoklastik aktivite)**
- Son aşamada ise aşırı miktarda anormal yapıda, unsolübl kemiğin yapımı **(osteoblastik aktivite)** ve patolojik kemiğin birikimine bağlı iskelet deformasyonları oluşur.
- Yeni oluşan kemik rastgele **mozaik patternde** gelişir ve bu patern Paget hastalığı için patagnomoniktir
- Paget hastalığı tipik olarak ortalama **70'li yaşlarda** daha sık izlenir. Sıklıkla multifokaldir (polyostatik). Polyostatik tutulum en sık vertebrayı tutar.
- En sık etkilediği kemikler **vertebra (özellikle sakrum)**, **kafatası ve pelvis kemikleri** gibi yassı kemiklerdir; uzun kemikleri de tutabilir.
- Patogenez tam olarak bilinmez, ayrıca kanıtlanmasa bile **paramiksovirüs** enfeksiyonuda suçlanmaktadır.

Morfoloji:

- Yeni ortaya çıkan kemik lameller veya woven (ham) kemik olabilir. Ancak sonunda hepsi lameller kemiğe dönüşür.
- ***Lameller kemikte mozaik görünümü,*** lameller kemik parçacıklarını gelişigüzel birleştiren belirgin sement çizgileri nedeniyle oluşur ve tanı koydurucu özelliktir.

Klinik:

- **Aksiyal iskelet ve proksimal femur** sıklıkla tutulur. Kosta, fibula, küçük el kemikleri, ve ayak kemiklerinin tutulması nadirdir.
- Paget hastalığında sekonder kemik tümörleri ortaya çıkabilir.
  - Benign kemik tümörlerinden **dev hücreli kemik tümörü,** sarkomlardan ise **osteosarkom** ve **fibrosarkom** oluşabilir.
- Hastalarda **kanda alkalen fosfataz ve idrarda hidroksiprolin** seviyeleri artar.
- Baş ağrısı, **başın büyümesi (şapkanın küçük gelmesi),** görme bozuklukları, **sağırlık (büyüyen kemiğin kraniyal sinirlere basısı)** gibi kemiklerde büyüme bulguları izlenir.

- Fraktürler izlenir.
- Kraniyofasiyal iskelette kemiklerin aşırı büyümesi **leontiasis ossea** görünümüne neden olur.
- Paget hastalığında kafa kemiklerinde **atılmış pamuk manzarası** oluşur.

Osteoporozda kemik kitlesi azalmasına rağmen yapısı değişmez.

Osteogenezis imperfekta, matriks proteinlerinin anormal yapılanmasıdır.

Osteomalazi ve raşitim D vitamini eksikliği nedeniyle gelişen mineralizasyon defektidir.

Osteopetrozis, osteoklast hücrelerinin disfonksiyonu nedeniyle yaşlı kemiğin metabolize edilememesidir.

4. Kırk beş yaşında bir erkek hastadan alınan proksimal femur kemik biyopsisinde lamellar kemikte mozaik görünümü, aşırı artmış osteoklastlar ve belirgin osteoblastik aktivite gözleniyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2008)

A) Vitamin D eksikliği B) Osteogenezis imperfekta
C) Paget hastalığı D) Osteoblastom
E) Avasküler nekroz

Doğru cevap: C

3. sorunun açıklamasına bakınız.

D vitamini eksikliğinde kemiğin mineralizasyonu bozulur ve raşitizm ortaya çıkar.

Osteogenezis imperfektada tip 1 kollajen bozuktur Kemik kırıkları ile mavi sklera tipik özellikleridir

Osteoblastom nidusu olan, vertebraya yerleşen ve ağrısı asprinle geçmeyen bir kemik tümörüdür

Avasküler nekroz hipoksi durumlarında meydana gelen kemik nekrozudur.

ANORMAL MİNERAL HOMEOSTAZINA BAĞLI ORTAYA ÇIKAN HASTALIKLAR

1. **D vitamini metabolizmasındaki bozukluk veya D vitamini eksikliği nedeniyle görülen hastalık tablosunun erişkin yaşta ortaya çıkan formu aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2016 Orijinal)

A) Raşitizm
B) Renal osteodistrofi
C) Osteomalazi
D) Osteogenezis imperfekta
E) Osteopetrozis

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Osteomalazi için aşağıdakilerden hangisi doğrudur? (Eylül 2016 BENZERİ)

A) Karbonik anhidraz enzimi defektiftir.
B) Tip 1 kollajenin anormal gelişimi ile karakterizedir.
C) Gövde kemiklerini etkilemeyene ekstremite kısalığıdır.
D) Erişkinlerde D vitamini eksikliği nedeniyle meydana gelir.
E) Kemikte karakteristik mozaik görünümüne neden olur.

Doğru cevap: D

Vitamin D eksikliğinde ortaya çıkan hastalıkları sorgulayan oldukça kolay bir terminoloji sorusudur. Burada yapılması gereken, çocuktaki raşitizm ile erişkindeki osteomalaziyi karıştırmamak.

Vitamin D esasen kan kalsiyum ve fosfat düzeylerini ayarlamakla görevlidir. Eğer bu fonksiyon büyümekte olan **çocukta** bozulursa **raşitizm; erişkin** çağda bozulursa **osteomalazi** oluşur.

Raşitizm:

- Kemik ve kartilajda uygunsuz mineralizasyon ve bozulmuş kartilaj hücre matürasyonu görülür. Buna bağlı olarak **disorganize, kemikleşememiş büyüme kıkırdakları** izlenir.
- Osteokondral eklemlerde **lateral genişleme ve büyüme** saptanır (mikrofraktürler ve uygunsuz mineralizasyon sonucu strese direncin azalması nedeniyle).
- **Kraniotabes, raşitik tesbih, güvercin göğsü deformitesi; Harrison oluğu, lumber lordoz ve bacaklarda eğilme** kliniği izlenir.

Osteomalazi:

- Kortikal ve trabeküler kemik **matrikste defektif mineralizasyonla** karakterizedir.
- Osteomalasi tablosunda kemik gelişimini tamamlandığı için sadece **fraktürlere meyil** söz konusudur. Sıklıkla vertebral kemikleri ve femur boynunu etkiler.

Renal osteodistrofi: Kronik böbrek yetmezliğine sekonder ortaya çıkan değişikliklerdir. Bunlar:

- Osteitis fibroza sistikayı taklit eden osteoklastik aktivite artışı
- Gecikmiş matriks mineralizasyonu (osteomalazi)
- Osteosklerozis
- Büyüme geriliği
- Osteoporoz

Osteogenezis imperfekta: Tip I kollajenin anormal gelişimi ile karakterize herediter bir hastalık grubudur. Hastalığın karakteristik bulgusu multipl kemik fraktürleridir.

Osteopetrozis: Karbonik anhidraz enzim eksikliği sonucu diffüz simetrik iskelet sklerozu ile sonuçlanan herediter hastalıktır.

Akondroplazi, gövde kemiklerini etkilemeyene ekstremite kısalığıdır.

Paget hastalığında kemikte karakteristik mozaik görünümüne neden olur.

2. **Kemiğin gelişiminin tam olduğu fakat kemik mineralizasyonunun bozuk olduğu yapısal hastalık aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 94)

A) Paget hastalığı B) Osteogenezis imperfekta
C) Fibröz displazi D) Osteoporoz
E) Osteomalazi

Doğru cevap: E

Osteomalazinin fizyopatalojisi!!!

Osteoporozda kemik kitlesi azalır, ancak genel yapısı korunmuştur. Osteomalazide oluşan kemik matriksin mineralizasyonu bozuktur. Osteoid fazladır. Osteoporoz menopoz sonrası kadında ve immobilize hastalarda sıktır. Osteomalaziden ayrımında **serum Ca, P** ve **alkalen fosfataz** düzeyinin normal olması önemlidir.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

3. **Çene kemiklerini de tutabilen, rezorptif değişiklik ve hemosiderin birikimi nedeniyle Brown tümör olarak adlandırılan lezyon aşağıdakilerden hangisiyle ilişkilidir?** (Eylül 2015 Orijinal)

   A) Nörofibromatozis
   B) Hiperparatiroidizm
   C) Langerhans hücreli histiyositoz
   D) Kemiğin Paget hastalığı
   E) Dev hücreli kemik tümörü

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Osteitis fibrosa sistika, aşağıdaki hastalıklardan hangisinde görülebilen bir bulgudur? (Eylül 2015 BENZERİ)

A) Ewing sarkomu B) Hiperparatiroidizm
C) Kondrosarkom D) Osteosarkom
E) Osteoid osteom

Doğru cevap: B

Kemik morfolojisindeki özel isimlerin hangi hastalıkta görüldüğü sık sorulur.

Hiperparatitoidide osteoklastlar aktive olur ve kemiği rezorbe ederler. Rezorpsiyona sekonder kistler oluşur. Eğer bu kist içine kanama olursa kist hemosiderin birikimi nedeniyle kist duvarı boyanır. Bu görünüme **Brown tümör** denir.

Kemiklerde hücresel aktivite artışı, peritrabeküler fibrozis ve kistik brown tümörün bir arada bulunuşu ağır hiperparatiroidizm için tipiktir ve generalize **osteitis fibrosa sistika (kemiğin von Recklinghausen hastalığı)** adı ile bilinir.

Nörofibromatozis: 1 ve 2 olarak subtipleri bulunan nörokutanöz kastalıktır.

Langerhans hücreli histiyositoz: Langerhans hücrelerinin istemsiz çoğalması ile giden hastalık grubudur. Letterer-Siwe sendromu, eozinofilik granülom ve pulmoner langerhans hücreli histiyositoz bu hastalığın subtipleridir.Tümör hücrelerinin CD1a ekspresе etmeleri tipiktir.

Kemiğin Paget hastalığı: Osteolitik, osteoblastik ve mikst evreleri olan, mozaik paterde kemik yapımının tanı koydurucu olduğu bir kemik hastalığıdır.

Dev hücreli kemik tümörü: Epifizden köken alan, multipl olursa görünümü Brown tümör ile karışan ve artit şeklinde bulgu veren bir kemik tümörüdür.

Ewing sarkomu: Sıklıkla çocukluk çağında görülen, t(11;22. ile karakterize, sıklıkla uzun kemiklerin diafizini tutan, histopatolojisinde soğan zarı görünümü gösteren, PNET tümörüdür.

Kondrosarkom: İleri yaşlarda görülen emiğin en sık 2. malign tümörüdür. Omuz, kosta, vertebra ve pelvis bölgesine yerleşmeyi sever.

Osteosarkom: Multipl myelom hariç tutulduğunda en sık görülen primer malign kemik tümörüdür. Codman üçgeninin görülmesi tipiktir. Malign osteoblastların osteoid yapması tipiktir.

Osteoid osteom: Nidusu olan, 2 cm'den küçük, diz çevresine yerleşen, ağrısı aspirin ile geçen, çoğunluğu femur ve tibiaya yerleşen bir kemik tümörüdür. Kemik yapar.

Anormal Mineral Homeostazına Bağlı Ortaya Çıkan Hastalıklar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Hiperparatiroidide görülen kemik lezyonlarının özellikleri...** Primer hiperparatiroidide görülen kemik lezyonları sekonder hiperparatiroidiye göre daha ağırdır. Litik kistler fibrotik doku ile onarılırlar.
2. **Hiperparatiroidide görülen kanamalı ve litik lezyonun ismi...** Brown tümör
3. **Hiperparatiroidide oluşan lezyonların radyolojik olarak karıştığı kemik tümörü...** Dev hücreli kemik tümörü

ENFEKSİYONLAR - OSTEOMİYELİTLER

1. **Çocuklarda hematojen osteomiyelitte en sık tutulan uzun kemik bölgesi aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2003)

   A) Metafiz **B)** Diyafiz
   C) Epifiz **D)** Eklem kıkırdağı
   E) Subperiosteal bölge

Doğru cevap: A

Osteomiyelitin kelime kelime tüm özellikleri TUS'ta sorulmaktadır. Aşağıdaki açıklamanın neredeyse her satırı soru değeri taşır.

Osteomiyelit:

- Akut pürülan osteomiyelitlerin çoğunun nedeni **bakterilerdir.**
- En sık **hematojen yolla** gelir ve en sık etken **Staf. aureus'tur.** E.coli ve grub B streptokoklar yenidoğanın akut osteomiyelitinde önemli nedenlerdir. Salmonella, orak hücreli anemi olgularında özellikle sıktır. Travmatik implantasyonla gelişen osteomiyelitlerde sıklıkla mikst bakteriyel enfeksiyonlar (en sık Staf. aureus ve anaeroplar) rol oynar.
- En sık yerleşim **metafizdedir,** erişkinde ise epifiz ve subkondral bölgelere yerleşir.
- Akut osteomiyelit **Ewing sarkom ile karışır.**

- **Anahtar lezyon apsedir**. Çevre yumuşak dokuya, deriye, epifize, eklem aralığına yayılabilir ve subperiostal apseler yapabilir. Son iki komplikasyon daha çok çocuklarda görülür. Kemik kan akımını bozacağından kemikte yaygın iskemik nekroz gelişir.

Kronik Osteomiyelit

- Akut enfeksiyonu takiben gelişirler, zaman içinde **kronik iltihap hücreleri** olay yerine gelir ve bir onarım süreci başlar; osteoklastlar aktive olur; fibroblastik proliferasyon ve yeni kemik oluşumu izlenir.
- **İltihaptan arta kalan kemik (sekestrum)** osteoklastik aktivite ile resorbe edilir. Olay bu şekilde kontrol altına alınamazsa büyük sekestre kemikler sert, reaktif kemik ile çevrelenir **(involucrum).**
- Ne zaman iyi tanımlanabilir bir sklerotik kemik bir rezidüel apseyi çevrelerse bu lezyona **Brodie'nin apsesi** denir.
- Kimi zaman aşırı yeni kemik yapımı izlenebilir bu tablo **Garre'nin sklerozan osteomiyeliti** olarak bilinir. Garre'nin sklerozan osteomiyeliti en sık çene kemiğinde izlenir.
- Kronik osteomiyelitin bir komplikasyonu da **sinüs drenajının oluşmasıdır**, bu alttaki deriye açılması anlamına gelir.

Komplikasyon:

- Patolojik fraktür
- Septik artrit
- Bakteriyemi
- Endokardit
- Reaktif amiloidoz
- Sinüs duvarında skuamöz hücreli karsinom
- Enfekte kemikte osteosarkom

2. **Brodie apsesi aşağıdakilerden hangisinde görülür?** (Nisan 2005)

A) Beyin **B)** Peritonsiller bölge
C) Akciğer **D)** Kemik
E) Perirenal bölge

Doğru cevap: D

Brodie absesi kemikte görülür.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

3. **Aşağıdakilerden hangisi akut piyojenik hematojen osteomyelitin karekteristik özelliğidir?** (Nisan 2005)

A) İyileşmiş eski kırık alanında oluşması
B) Uzun kemiklerin metafizinde gelişmesi
C) Osteosarkom ile birlikte görülmesi
D) Pürülan arteritte sekonder olması
E) Paget hastalığı ile birlikte görülmesi

Doğru cevap: B

1. sorunun açıklamasına bakınız.

4. **Aşağıdakilerden hangisi, kronik iltihap olmasına rağmen histopatolojik olarak nötrofil açısından zengindir?** (Nisan 2012)

A) Kronik piyelonefrit **B)** Kronik plörit
C) Kronik osteomiyelit **D)** Kronik interstisyel pnömoni
E) Tüberküloz

Doğru cevap: C

Yine detay bir soru.

Nötrofiller akut inflamasyonun hücreleridir. 6-24 saatte nötrofiller inflamasyon alanına gelirler ve 24-48 saatte yerlerini apopitoza giderek makrofajlara bırakır. Bu yüzden 24-48 saatten sonra nötrofiller görülmez.

Ancak şiddetli enfeksiyonlar (pseudomonas), sigara içiminde akciğer ve osteomiyelitte nötrofiller birkaç gün kalabilir.

5. **Tüberküloz osteomiyelit ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?** (Nisan 2016 Orijinal)

A) Piyojenik osteomiyelitlere göre daha kısa sürede tedavi edilir.
B) Enfeksiyon kemiğe sıklıkla travma ve açık kırık yolu ile ulaşır.
C) Vertebra, diz ve kalça eklemleri en sık tutulur.
D) Komşu eklem ve kemik tutulumu çok nadirdir.
E) Sıklıkla sekel bırakmadan iyileşir.

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Vertebrada görülen Pott hastalığı aşağıdaki mikroorganizma türlerinden hangisinin bir bulgusudur? (Nisan 2016 BENZERİ)

A) M. tuberculosis
B) P. aureginosa
C) S. aureus
D) S. viridans
E) S. pyogenes

Doğru cevap: A

Pott hastalığı çok önemli bir terminolojidir, mutlaka bilinmesi gerekir.

Tüberküloz osteomiyeliti:

- Özellikle TBC'nin endemik olduğu yerlerde ve immünsüpreselerde görülür.
- Kemiğe kan yolu ile ulaşan TBC basili yüksek O2 konsantrasyonu istediğinden başlangıç enfeksiyonu sıklıkla **sinoviyadadır.** Ardından enfeksiyon komşu epifize yayılır ve tipik **granülomatöz reaksiyon, kazeöz nekroz ve yaygın kemik yıkımını** burada oluşturur.
- **En sık vertebra tutulur (Pott hastalığı)** (vertebranın korpusunun anteriorunu tutar). Sonra sırasıyla dizler ve kalça etkilenir.
- Vertebral deformite ve kollapslara; sekonder nörolojik defisitlere neden olur.
- TBC osteomiyelitinin komşu yumuşak dokulara ilerlemesi özellikle psoas kasları arasında **soğuk apselere (Pott apsesi)** neden olur.
- Amiloidoz izlenebilir.
- Eğer el parmaklarını tutarsa **spina ventoza** denir.

6. **Pott hastalığı daha <u>sık olarak</u> nereyi tutar?** (Nisan 2000)

A) Uzun kemikler B) Pelvis -kafa
C) Vertebra korpusu D) El - ayak
E) Mandibula- maksilla

Doğru cevap: C

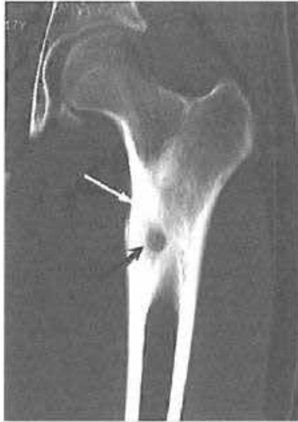
5. sorunun açıklamasına bakınız.

Enfeksiyonlar-Osteomiyelitler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Sekestrum tanımı**....Kronik osteomiyelitte litik kemiğe verilen isim
2. **İnvolukrum tanımı**.... Kronik osteomiyelitte sekestrumun reaktif kemik ile sınırlandırılmış hali

KEMİK TÜMÖRLERİ / KEMİK ÜRETEN TÜMÖRLER

1.



On yedi yaşındaki erkek hasta uyluk bölgesinde gelişen ağrı nedeniyle başvuruyor. Yukarıda radyografik görüntüsü verilen intrakortikal lezyon eksize edildiğinde osteoblastik aktivitesi belirgin kemik trabekülleri içeren nidus görülüyor.

Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2015 Orijinal)

A) Osteosarkom
B) Osteoblastom
C) Osteoid osteom
D) Enkondrom
E) Osteokondrom

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Klasik olarak nidus formasyonu ve aspirin almakla geçen kemik ağrısı aşağıdaki tümörlerin hangisinde görülür? (Eylül 2015 BENZERİ)

A) Ewing sarkomu B) Kondrosarkom
C) Osteoid osteom D) Kondroblastom
E) Osteosarkom

Doğru cevap: C

Osteoid osteomun en önemli özelliklerini barındıran bir soru. nidus ve aspirin çok önemli ipuçları.

Osteoid osteom:

- Sıklıkla **proksimal femur** (metafizodiyafizer alanda) ve tibiada **10-20'li yaşlarda** izlenir. **Erkeklerde çok sıktır.** 2 cm'den küçük lezyonlardır.
- **Lokal ağrı oluştururlar** ve bu ağrı **aspirin ile geçer.**
- Tedavi olarak komple ekstirpasyon uygulanır. Osteoblastlar PGE2 sentezlediği için ağrısı asprine yanıt verir. Sıklıkla radioablasyon ile tedavi edilirler.

Osteosarkom: Multipl miyelom hariç tutulduğunda en sık görülen primer malign kemik tümörüdür. Codman üçgeninin görülmesi tipiktir. Malign osteoblastların osteoid yapması tipiktir.

Osteoblastom: Nidusu olan, 2 cm'den büyük, vertebraya yerleşen ve ağrısı aspirin ile geçmeyen bir kemik tümörüdür. Kemik yapar.

Enkondrom: El ve ayakların küçük parmaklarına yerleşen bir tümördür.

Osteokondrom: En sık görülen benign kemik tümörüdür. En sık dize yerleşir. Kemik ve kıkırdak yapar.

Ewing sarkomu: Sıklıkla çocukluk çağında görülen, t(11;22. ile karakterize, sıklıkla uzun kemiklerin diafizini tutan, histopatolojisinde **soğan zarı** görünümü gösteren, PNET tümörüdür.

Kondrosarkom: İleri yaşlarda görülen emiğin en sık 2. malign tümörüdür. Omuz, kosta, vertebra ve pelvis bölgesine yerleşmeyi sever.

Kondroblastom: Kemiğin epifizine yerleşmeyi seven, gençlerde görülen benign bir tümördür.

2. **Daha çok genç erkeklerde görülen nidus formasyonu gösteren kemik tümörü aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 99)

A) Osteoblastoma
B) Osteid osteoma
C) Osteokondroma
D) Kondroblastoma
E) Enkondrom

Doğru cevap: B

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Kas ve İskelet Sistemi Hastalıkları ve Patolojisi

Osteoblastom: Nidusu olan, 2 cm'den büyük, vertebraya yerleşen ve ağrısı aspirin ile geçmeyen bir kemik tümörüdür. Kemik yapar.

Osteokondrom: En sık görülen benign kemik tümörüdür. En sık dize yerleşir. Kemik ve kıkırdak yapar.

Enkondrom: El ve ayakların küçük parmaklarına yerleşen bir tümördür.

** Nidusu olan iki tümör vardır. Osteid osteom ve osteoblastom. Osteoblastom genellikle vertebraya yerleşir ve ağrısı asprin ile geçmez!

3. **Osteosarkomun <u>en sık</u> görüldüğü anatomik bölge aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2016 Orijinal)

   A) El bilek eklemi çevresi
   B) Omuz eklemi çevresi
   C) Diz eklemi çevresi
   D) Kalça eklemi çevresi
   E) Dirsek eklemi çevresi

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Yirmi yaşında bir hastada femur alt ucu metafizinde yerleşen malign tümör <u>en yüksek</u> olasılıkla aşağıdakilerden hangisi olabilir?** (Nisan 2016 BENZERİ)
>
> A) Osteosarkom
> B) Ewing sarkomu
> C) Kondrosarkom
> D) Osteokondrom
> E) Enkondrom
>
> ***Doğru cevap: A***

TUS'un en çok sorulan alt başlıklarından biri şüphesiz osteosarkomdur. Tüm özelliklerini detaylıca bilmek gerekir.

Osteosarkom:

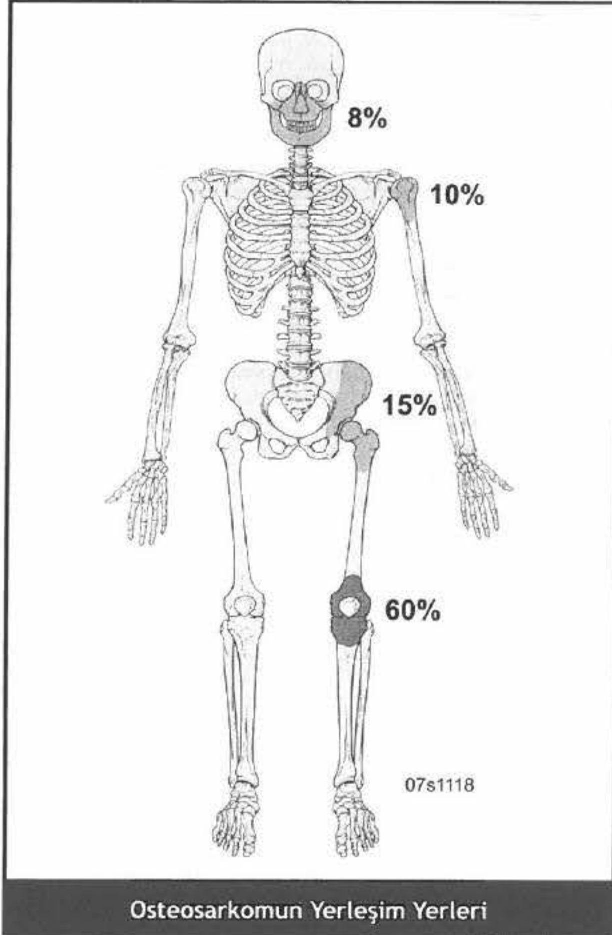
- Aslında bir kemik iliği tümörü olan multiple miyelom hariç tutulursa **kemiğin en sık görülen primer malign tümörüdür.**
- Sıklıkla **10-20 yaş arası ve diz çevresinde** (femur distal uç ve tibia proksimal) saptanır.
- **Erkekler** ön planda etkilenir.
- **Rb, p53**, p16 ve p14'ü kodlayan INK4a, MDM2 ve CDK4 genleri mutasyona uğramıştır.
- Bu tümör çeşitli şekillerde sınıflanabilmektedir;
  - Orijin aldığı yere göre; **intramedüller, intrakortikal**
  - **Diferansiyasyon derecesine göre**
  - Multifokal olmasına göre; **senkron, metakron**
  - **Primer veya sekonder olmasına göre** (Paget hastalığı, kemik infarktları, radyoterapi hikayesi)
  - **Histolojik özelliklerine göre;** osteoblastik, kondroblastik, fibroblastik, tekenjiektazik, küçük hücreli, dev hücreli
- **Herediter retinoblastom hastalarıyla ve p53 tümör supressör gen defekti (Li Fraumeni sendromu) ile ilişkilisi bildirilmiştir.**
- Osteosarkomlar sıklıkla **uzun kemiklerin metafizi** tutan (özellikle diz) büyük tümörlerdir.
- Tipik olarak **korteksi yıkar ve sıklıkla kemik iliğine** girer, sonuçta dışa doğru ilerleyerek yumuşak dokuya girerler.
- Tümör sıklıkla periostu yükselterek **Codman üçgeni oluşturur**, radyografik olarak saptanır.
- Codman üçgeni osteosarkom için tipiktir ancak patognomonik değildir.
- En sık gözlenen tip **metafizden ortaya çıkan primer, soliter, intramedüller ve kötü diferansiye** olan tiptir.
- Mikroskopide malign osteoblastların kaba **dantel benzeri kemik yapması tipiktir.**
- Klinikte **progressif olarak büyüyen, ağrılı kitle yaparlar.** Fraktüre bağlı ağrı olabilir. Klinik ve radyoloji tanıyı koyabilirsede, kesin tanı için **biyopsi** şarttır.
- Agresif lezyonlardır, **kan yolu ile akciğer metastazı** tipiktir.
- **Sekonder osteosarkomlar:**
  - Daha ileri yaşlarda saptanır.
  - Alttaki hastalığın tuttuğu bölgelerde izlenir.
  - **Paget, radyasyon ve nadir olgularda fibröz displazi, kemik infarktları** ve **kronik osteomiyelit** zemininde gelişir.
- **İyi prognoz kriterleri:**
  - Çene veya distal ekstremite yerleşimi,
  - **Parosteal histoloji (en iyi prognoz),**
  - İyi diferansiye intramedüller kanser,
  - Kemoterapiden sonra %95 üzerinde nekroz.
- **Kötü prognoz kriterleri:**
  - Paget hastalığına sekonder gelişen tip,
  - Telenjiektatik tip,
  - Kemoterapiden sonra minimal nekroz,
  - Kraniyal kemik tutulumu (çene hariç),
  - Vertebra tutulumu,
  - Rb gen mutasyonu
- **Parosteal (jukstakortikal) osteosarkom:**
  - İleri yaş, kadın, **iyi prognoz,** codman üçgeni yok.
- **Telenjiektatik osteosarkom:**
  - Osteoid yapımı minimaldir.
  - Litik lezyon olarak görülür. Anevrizmal kemik kisti ile karışır.
- En iyi prognozlu tipleri **endosteal** ve **parosteal** tipler, en kötü prognozlusu ise **telenjiektazik** tiptir.

Ewing sarkomu: Sıklıkla çocukluk çağında görülen, t(11;22. ile karakterize, sıklıkla uzun kemiklerin diafizini tutan, histopatolojisinde **soğan zarı** görünümü gösteren, PNET tümörüdür.

Osteokondrom: En sık görülen benign kemik tümörüdür. En sık dize yerleşir. Kemik ve kıkırdak yapar.

Kondrosarkom: İleri yaşlarda görülen kemiğin en sık 2. malign tümörüdür. Omuz, kosta, vertebra ve pelvis bölgesine yerleşmeyi sever.

Enkondrom: El ve ayakların küçük parmaklarına yerleşen bir tümördür.



Osteosarkomun Yerleşim Yerleri

4. Retinoblastom olanlarda sekonder gelişen tümör osteosarkom'un en çok lokalize olduğu bölgeler aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 87)

A) Femur proksimali-ulna distali
B) Fibula distali-ulna proksimali
C) Tibia distali-humerus proksimali
D) Femur distali-tibia proksimali
E) Fibula proksimali-humerus distali

Doğru cevap: D

3. sorunun açıklamasına bakınız.

5. On dokuz yaşındaki erkek hasta sol diz ekleminin hemen üzerinde oluşan ağrı ve şişlik şikâyetiyle başvuruyor. Radyolojik incelemede femurun distal metafiz bölgesinde yerleşmiş, medüller boşluğu doldurmuş, korteksi destrükte ederek bir alanda periostu kaldırıp yumuşak dokuya çıkmış matriks üreten bir tümör saptanıyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2015 Orijinal)

A) Kondrosarkom
B) Metastatik karsinom
C) Osteosarkom
D) Dev hücreli tümör
E) Ewing/PNET grubu sarkom

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Sıklıkla 10-25 yaş arası femur alt uç ya da tibia üst uç metafizde, dışa doğru büyüme gösteren ve mikroskopik incelemede malign hücrelerin osteoid ürettiği primer malign kemik tümörü aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2015 BENZERİ)

A) Ewing sarkomu
B) Multiple miyelom
C) Osteosarkom
D) Osteokondrom
E) Enkondrom

Doğru cevap: C

Kemik tümörlerinde yerleşim yeri ve hastanın yaşı pek çok soruyu çözdürmektedir.

3. sorunun açıklamasına bakınız

Malign kemik tümörleri için on yaş altında ve femur diafiz yerleşimli ise Ewing, 10-25 yaş arası diz çevresi metafiz yerleşimli ise osteosarkomu; 40 yaş üstünde omuz, kalça gibi gövdeye yakın eklemlerde ise kondrosarkomu düşündürür.

Bunlara ek olarak tümör küçük yuvarlak hücreli ve CD99 ve t (11;22) içeriyorsa Ewing; malign tümör hücreleri kemik matriks (osteoid) yapıyorsa osteosarkom daima öncelikli olarak düşünülmelidir.

Kondrosarkom: Osteosarkomun ardından en sık 2. malign kemik tümörüdür. Kıkırdak üretir. Daha çok yaşlılarda ve daha çok yassı kemiklerde yerleşir. Dediferansiye olarak osteosarkoma dönüşebilirler. Berrak hücreli alt tipi epifize yerleşir.

Metastatik karsinomların histopatolojisi, köken aldığı organın histolojik özelliklerini taşır.

Dev hücreli kemik tümörü: Epifizden başlar, artrit ile karışır.

Ewing sarkomu: Çocuklarda görülen agresif, küçük yuvarlak mavi hücreli, primitif tümördür. Diafizden gelişim, PAS (+)'liği, radyolojik olarak soğan zarı görünümü, histopatolojik olarak Homer-wright rozetleri izlenir. Klinikte ağrı, lokal inflamasyon ve ateş sıklıkla bulunur (osteomiyelitle karışır).

Ewing sarkom: Osteomiyelit ile karışır ve diyafizden başlar. BT'de soğan kabuğu manzarası görülür.

Multipl miyelom: Metastaz hariç tutulduğunda kemiğin en sık primer malign tümörüdür. Kafa tasında zımba deliği manzarası görülür.

Osteokondrom: En sık görülen benign kemik tümörüdür. En sık dize yerleşir. Kemik ve kıkırdak yapar.

Enkondrom: El ve ayakların küçük parmaklarına yerleşen bir tümördür.

6. Yirmi yaşında bir erkek, sağ dizinde 2 aydır süren şişlik ve ağrı yakınmasıyla başvuruyor. Radyografide femur alt metafizinde medüller kaviteyi dolduran, korteksi destrükte eden, solid kistik alanlar içeren lezyon saptanıyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2000)

A) Kondrosarkom **B)** Osteosarkom
C) Osteokondrom **D)** Ewing sarkomu
E) Enkondrom

Doğru cevap: B

3. sorunun açıklamasına bakınız.

Bu sayılan özellikler **osteosarkom** ile uyumludur. Sorudaki gibi bir yıkımla giden tümör olmasaydı, aynı yaş gurubu ve yer için dev hücreli tümörde olabilirdi.

7. **Genç bir hastada femur alt ucu metafizinde yerleşen tümör en yüksek olasılıkla aşağıdakilerden hangisi olabilir?** (Nisan 88)

A) Osteosarkom **B)** Kondrosarkom
C) Osteom **D)** Enkondrom
E) Dev hücreli tümör

Doğru cevap: A

3. sorunun açıklamasına bakınız.

Kondrosarkom: İleri yaşlarda görülen kemiğin en sık 2. malign tümörüdür. Omuz, kosta, vertebra ve pelvis bölgesine yerleşmeyi sever.

Osteoma baş ve boyunda özellikle paranazal sinüslerde (frontal kemik) görülen benign tümördür. Gardner sendromunda izlenebilir.

Kondroma (Enkondroma):

- Sıklıkla **el** ve **ayakların küçük kemiklerini** tutar.
- Matür hiyahen kıkırdakdan oluşmuş benign lezyonlardır.
- En sık **3-4. dekatta**izlenir. Her yaşta çıkabilir.
- Genellikle asemptomatiktirler.
- **Multipl kondrom sendromlu** hastalardan 1/3'ünden **kondrosarkom** gelişir.
- Radyografide **"O ring bulgusu"**verirler.

Dev hücreli tümör (Osteoklastom)

- Mikroskopide **osteoklast benzeri dev hücreler** vardır.
- **Distal femur, proksimal tibia epifizlerinden** kaynaklanır ve soliterdir.
- 20-40 yaşlar arasında ve bayanlarda baskındır.
- Kanamalı litik kitle yapar.
- Radyoterapi uygulanırsa malignite izlenebilir.
- **Malignite kriteri akciğer metastazıdır.**
- Tanı **biyopsi** ile konur. Basit küretaj sonrası tekrarlarlar.

8. **Osteosarkomu kondrosarkomdan ayıran en önemli kriter aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 88)

A) Enkondral kemik oluşumu
B) Atipik kıkırdak oluşumu
C) Atipik hücrelerin osteoid yapması
D) Hücre pleomorfizmi
E) Tümörün komşu dokuya invazyonu

Doğru cevap: C

Kemik tümörlerinin sınıflaması malign hücrenin ne sentezlediğine bakılarak yapılır.

Kondrosarkom, 35 yaştan önce nadirdir. Büyümesi daha yavaştır. Erkekte sıktır. **En sık pelvis** sonra femur ve humerusta görülür. Kostalarda da sıktır. Bir lakün içinde iki-üç kondroblast vardır. **Osteosarkomun kondrosarkomdan en önemli farkı atipik hücrelerin osteoid oluşturmasıdır.** Osteosarkomda radyolojik olarak **Codman üçgeni** vardır.

9. **Osteosarkomun en sık lokalizasyonu aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 97)

A) Üst ekstremite **B)** Kafa tası
C) Omurga **D)** Diz çevresi
E) Göğüs kafesi

Doğru cevap: D

3. sorunun açıklamasına bakınız.

10. **Aşağıdakilerden hangisinin prognozu diğerlerine göre daha iyidir?** (Nisan 2014 Orijinal)

A) Parosteal osteosarkom
B) Telenjiyektatik osteosarkom
C) Küçük hücreli osteosarkom
D) Paget hastalığına sekonder ortaya çıkan osteosarkom
E) İntramedüller klasik osteosarkom

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisinin prognozu diğerlerine göre daha kötüdür? (Nisan 2014 BENZERİ)

A) Çene veya distal ekstremite yerleşimi
B) Parosteal histoloji
C) İyi diferansiye intramedüller kanser
D) Kemoterapiden sonra %95'in üzerinde nekroz
E) Paget hastalığına sekonder gelişen tip

Doğru cevap: A

Osteosarkomun prognoz kriterlerini sorgulayan zor bir soru.

3. sorunun açıklamasına bakınız

- **İyi prognoz kriterleri:** Çene veya distal ekstremite yerleşimi, parosteal histoloji, iyi diferansiye intramedüller kanser, kemoterapiden sonra %95 üzerinde nekroz.

En sık izlenen malign kemik tümörleri			
	Adı	En sık izlendiği bölge	Predispozan Faktörler
0-10 yaş arası en sık izlenen primer malign kemik tümörü	Ewing sarkomu	Femur, diyafiz	
15-25 yaş arası en sık izlenen primer malign kemik tümörü	Osteosarkom	Femur alt uç, tibia üst uc, metafz	• Retinoblastom gen mutasyonu veya delesyonu • Radyasyon tedavisi • Paget hastalığı • Li-Fraumeni sendromu • Kemik enfarktları, kronik osteomiyelit • Fibröz displazilerde radyoterapi uygulanması
40 yaş üzerinde en sık izlenen primer malign kemik tümörü	Kondrosarkom	Kalça, omuz gibi gövdeye yakın bölgeler ve kostalar	• Enkondromatozis tabloları (Ollier ve Mafucci gibi) • Multipl herediter eksositozlar

- **Kötü prognoz kriterleri:** Paget hastalığına sekonder gelişen tip, telenjiektatik tip, kemoterapiden sonra minimal nekroz, kranial kemik tutulumu (çene hariç), vertebra tutulumu, Rb gen mutasyonu

"En sık izlenen malign kemik tümörleri" başlıklı tabloya bakınız.

Kemik Tümörleri/Kemik Üreten Tümörler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **En sık kemik tümörü**...Metastaz
2. **Osteomun en sık yerleştiği kemik**...Frontal
3. **Osteomun eşlik ettiği sendrom**....Gardner sendromu
4. **Osteosarkomda oluşum nedeni**...Akciğer metastazı
5. **Sekonder osteosarkom nedenleri**...Paget,rad yasyon, fibröz displazi, kemik infarktı, kronik osteomiyelit
6. **Osteosarkomda iyi prognoz kriterleri**...Çene veya distal ekstremite yerleşimi, parosteal histoloji, iyi diferansiye intramedüller kanser, kemoterapiden sonra %95 üzerinde nekroz
7. **Osteosarkomda kötü prognoz kriterleri**...Paget hastalığına sekonder gelişen tip, telenjiektatik tip, küçük hücreli tip, kemoterapiden sonra minimal nekroz, kranial kemik tutulumu (çene hariç), vertebra tutulumu, Rb gen mutasyonu
8. **Parosteal (jukstakortikal) osteosarkom özellikleri**...ileri yaşta görülmesi, kadında görülmesi, iyi prognozlu olması, codman üçgeninin olmaması
9. **Litik lezyon olarak görülen ve anevrizmal kemik kisti ile karışan osteosarkom tipi**... Telenjiektatik osteosarkom

KEMİK TÜMÖRLERİ / KIKIRDAK ÜRETEN TÜMÖRLER

1. **En sık görülen benign kemik tümörü aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 99)

A) Osteoid osteoma B) Osteokondrom
C) Kondrom D) Kondroblastom
E) Dev hücreli tümör

Doğru cevap: B

Osteokondromun sorulmayı hakeden birkaç adet spot özelliğini bilmek gerekir.

Osteokondrom:

- Kemiğin **en sık görülen benign tümörüdür**
- Uzun kemiklerde, **metafizden** çıkar.
- **Matür kemik ve onu örten kıkırdak kepten** oluşan benign tümördür.
- Sıklıkla **tek ve sporadik** lezyonlardır. Nadiren multipl olabilirler; multipl herediter eksositoz olarak adlandırılırlar. Osteokondromlar genellikle epifiz kapanınca büyümeleride durur. Ancak herediter formunda kondrosarkoma dönüşüm olabilir, sporadiklerde bu oran çok azdır.
- Nadiren; özellikle herediter ve multipl olgularda, sarkomatöz (kondrosarkoma) transformasyon gösterebilirler. Osteokondromda, heparan sülfat glikozaminoglikan sentezi ile ilişkili **EXT1 ve EXT2** genleri mutasyonu vardır.

Osteoid osteom, sıklıkla **proksimal femur** (metafizodiyafizer alanda) ve tibiada **10-20'li yaşlarda** izlenir. **Erkeklerde çok sıktır.** 2 cm'den küçük lezyonlardır.

Kondroblastom: Epifize yerleşmeyi seven bir kemik tümörüdür. Uzun kemiklerin sekonder kemikleşme merkezlerine yerleşme eğilimindedir.En sık yerleşim yeri diz çevresidir.

Dev hücreli Tümör (Osteoklastom): 20-40 yaş arasında ve bayanlarda baskındır. Sıklıkla uzun kemiklerin epifizlerinden kaynaklanır.

2. **Sıklıkla el ve el bileği kemiklerinin medüller boşluklarında görülen, bazen patolojik kırığa yol açan benign kıkırdak tümörü aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2013)

A) Enkondrom
B) Osteokondrom
C) Kondroblastom
D) Kondromiksoid fibrom
E) Kondrosarkom

Doğru cevap: A

Klasik olarak küçük kemiklere yerleşen tümörü sorgulayan bir soru!

Enkondrom:

- Sıklıkla **el ve ayakların küçük kemiklerini** tutan, hyalin kıkırdak üreten benign
- intramedüller tümörlerdir. En sık **3-4. dekadda** izlenir.
- İntraosseöz kıkırdak tümörlerinin en sık görüleni enkondromlardır.
- Eğer kemiğin medüller kavitesinden ortaya çıkarsa enkondrom, yüzeyinden ortaya çıkarsa subperiosteal veya jukstakortikal kondrom denir.
- Genellikle **asemptomatiktirler** ve insidental olarak tanı alırlar. Nadiren ağrı ve patolojik kırığa neden olurlar.
- Grafide **C veya O ring bulgusu** tipiktir.
- Soliter (tek) kondromlar daima benign kalır, aksine multipl kondrom sendromlu hastalardan 1/3'ünden **kondrosarkom gelişir.**
- **Ollier ve Maffucci sendromunda** bazen artış selülarite ve atipi izlenir ve kondrosarkom ile karıştırılabilir.
- Tek lezyonların malignleşmesi nadirken multipl olanlarda malignite gelişebilir. Maffucci sendromunda ek olarak over kanserleri ve beyin tümörleri de görülebilir.
- Enkondromlarda IDH1 ve IDH2 mutasyonları vardır.
- **Ollier hastalığı** _Vücudun bir tarafında toplanmış multipl kondromlar vardır.
- **Maffucci sendromu** → _Yumuşak dokunun benign vasküler tümörlerine (anjiyomlar) eşlik eden multipl kondromlar bulunur.

Osteokondrom: En sık görülen benign kemik tümörüdür. En sık dize yerleşir.

Kondroblastom: Epifize yerleşmeyi seven bir kemik tümörüdür. Uzun kemiklerin sekonder kemikleşme merkezlerine yerleşme eğilimindedir.En sık yerleşim yeri diz çevresidir.

Kondromiksoid fibrom: Kıkırdak, miksoid ve fibroid elemanlardan oluşan nadir bir kemik tümörüdür. En sık tibiaya yerleşir.

Kondrosarkom: İleri yaşta klavikula, omuz, sternum, kosta ve pelvise yerleşen bir tümördür.

- **El ve ayağın küçük kemiklerinde en sık saptanan tümör...** Enkondrom
- **Olier ve mafucci sendromunda bulunan kemik tümörü...** Enkondrom
- **Multiple enkondrom...** Sıklıkla kondrosarkom gelişir

3. On altı yaşındaki erkek hastanın humerus epifizinde yerleşim gösteren düzgün sınırlı litik lezyonu kürete ediliyor. Histolojik incelemede poligonal şekilli, hücre membranları kalın, uniform hücreler ve periselüler kümes teli görünümünde kalsifikasyon görülüyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2016 Orijinal)

A) Osteoblastom
B) Kondroblastom
C) Osteosarkom
D) Kondrosarkom
E) Osteoid osteom

Doğru cevap: B

Klinik ve patolojik özellikler verilerek sorulmuş kolay bir kemik tümörü sorusu. Epifiz yerleşimli 3 kemik tümörünü biliyorsak, sadece bu bilgiyle bile soru kolaylıkla yapılabilir. Bazen sorudaki her veriye (buradaki ayrıntılı histopatolojik bilgiler gibi) hakim olamayabiliriz, ama bildiğimiz temel bir ipucuyla soruyu yanıtlayabiliriz.

Soruda lezyonun uzun kemik epifizinde yerleştiği verilmiş, seçeneklere baktığımızda epifiz yerleşimli tek tümörün **kondroblastom** olduğunu görüyoruz. Epifiz yerleşimli kemik tümörlerini hatırlayacak olursak; **kondroblastom, dev hücreli kemik tümörü ve şeffaf hücreli kondrosarkomdur.**

Kondroblastom uzun kemiklerin **epifizinden** çıkan, kıkırdak yapan benign bir tümördür. 10-20 yaş arası sık görülür. **Tavuk kümes kafes teli görünümü buradadır.** Morfolojisinde perisellüler kalsifikasyon saptanır.

Osteokondrom sıklıkla metafizden, **enkondrom** el ve ayak küçük kemiklerinden, **osteosarkom** metafizden, **Ewing tümörü** diyafizden çıkar.

4. **Yaşlı bir hastada kosta yerleşimli kemik tümörü saptanması durumunda öncelikle aşağıdakilerden hangisi düşünülmelidir?** (Eylül 2001)

A) Osteosarkom
B) Ewing sarkomu
C) Kondroblastom
D) Kondrosarkom
E) Dev hücreli tümör

Doğru cevap: D

Kondrosarkom, diğer kemik tümörlerinin aksine istisna olarak ileri yaşlarda görüldüğü için sorulmayı hakeder.

Kondrosarkom:

- **Kartilajenöz matriks üreten malign tümördür.**
- Osteosarkomun ardından **en sık 2. malign kemik tümörüdür.**
- **Osteoid yapmazlar.**
- Nadiren multipl enkondromlardan ve osteokondromlardan kaynaklanabilirler.
- **Yaşlılarda (en sık 6. dekadda) izlenir.**
- Pelvis kemikleri, proksimal femur, omuz ve **kostalar** gibi **gövdeye yakın bölgeleri** tutar.
- Klasik tipi sıktır ve kemiğin medüller kavitesinden (intramedüller kondrosarkom) çıkar.
- Bu tümör metafizden ortaya çıkmakla birlikte şeffaf hücreli kondrosarkom uzun kemiklerin epifizinden ortaya çıkar.
- **Enkondromun aksine kondrosarkom distal ekstremitelerde görülmez.** Ekspansif genişlerler ve sonunda korteksi erode ederler. Ağrılı progressif büyüyen kitleler olarak görülürler. Az differansiye tümörler daha hızlı büyür.
- Hematojen yolla; sıklıkla **akciğere ve diğer kemiklere** metastaz yapar.
- **Tümör çapı arttıkça ve grade yükseldikçe prognoz kötüleşir.**
- **Kondrosarkomun histolojik subtipleri:**
  - Klasik, şeffaf hücreli, dediferansiye ve mezenşimaldir.
  - En sık klasik santral (intramedüller) tümörler şeklinde görülür.

Osteosarkom, kondroblastom ve Ewing sarkomu genç yaşlarda görülür.

Dev hücreli tümör epifiz yerleşimlidir.

Kemik Tümörleri/Kıkırdak Üreten Tümörler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **En sık görülen primer kemik tümör grubu**... Kıkırdak yapanlar
2. **Ollier ve Maffucci sendromunda bulunan kemik tümörü**... Enkondrom

PRİMER NEOPLAZMLARA BENZEYEN LEZYONLAR

1. **Puberte prekoks, deride hiperpigmentasyon, iskelette fibröz displazi ile birlikteliği olan sendrom aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 89)

A) Sturge Weber sendromu B) Tuberoskleroz
C) Mc-Cune Albright sendromu D) Turcot sendromu
E) Von Hippel Lindau sendromu

Doğru cevap: C

Mc-Cune Albright sendromu tanı koydurucu parametreleri ile sorulan bir konudur. bu parametreleri bilmek lazım.

Fibröz displazi, % 70'i monostatiktir, sıklık sırasıyla kaburga, femur, tibia ve maksillada görülür. Polistatik formda çok sayıda kemik tutulur. Bu formda endokrin değişiklikleri, **Cafe au lait lekeleri** ve **puberte prekoks** görülebilir. Buna **Mc-Cune-Albright sendromu** denilir.

Bu sendroma Cushing gibi endokrin bozukluklar eşlik edebilir. Radyolojik olarak kemikte **buzlu cam** görünümünde, yuvarlak ve ovoid lezyonlar görülür.Histolojik olarak **Çin harfleri** görünümü vardır.

Sturge Weber sendromu edinsel bir fakomatozdur. 7. kraniyal sinir dağılımında subkutan hemanjiyomlarla karakterizedir.

Tuberoskleroz; kardiyak rabdomiyom, renal anjiyomiyolipom ve adenoma sebaseum ile karakterizedir.

Turcot sendromu, kolonda adenomatöz polipler ve beyin tümörleri ile karakterizedir.

Von Hippel Lindau sendromu, renal hücreli karsinom, serebellar hemanjiyoblastom ve feokromasitoma ile karakterizedir.

Primer Neoplazmlara Benzeyen Lezyonlar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **cAMP artışı ve GNAS gen mutasyonu ile karakterize kemik hastalığı**....fibröz displazi
2. **Mazabraud sendromunun komponentleri**...Fibröz displazi ve yumuşak doku miksomaları

KEMİĞİN DİĞER TÜMÖRLERİ

1. **t(11;22) (q24;q12) translokasyonu aşağıdaki kemik tümörlerinden hangisi için karakteristiktir?** (Eylül 2006)

A) Multipl miyelom B) Osteosarkom
C) Ewing sarkomu D) Dev hücreli kemik tümörü
E) Kordoma

Doğru cevap: C

Ewing sarkomu küçük mavi yuvarlak tümörlerdendir. PAS (+), NSE (+) ve t (11; 22) (q24; q12)'dir.

Ewing sarkomu (Primitif Nöroektodermal Tümör-PNET):

- Çocukluk çağı ve adölesanda kemik ve yumuşak dokulardan kaynaklanan **primitif malign neoplazmdır.**
- Çocuklarda osteosarkomdan sonra **ikinci sık görülen kemik sarkomudur.** Tüm kemik sarkomları içinde en erken yaşta görülendir.

- Agresif bir tümördür ve **küçük, yuvarlak mavi hücreli tümörler** grubunun bir üyesidir.
- Diğerlerinden farklı olarak hücrelerin dar sitoplazmalarında **PAS (+) glikojen** bulunur.
- En sık görülen bölgeler **femur, tibia ve pelvistir.**
- Sıklıkla **diyafizin** medüller kavitesinden çıkar ve medüller kaviteyi ekspansif genişletir.
- Bu genişleme alanının çevresinde lameller reaktif kemik yapımı söz konusudur, bu **tipik soğan zarı görünümünü** yapar.
- **Homer-Wright rozetleri bulunur.**
- Kemoterapiye bağlı nekroz önemli prognoz kriteridir.
- Tümörde reaktif kemik yapımı görülebilir, fakat neoplastik hücreler osteoid yapmazlar.
- Klinikte **ağrı, lokal inflamasyon ve ateş sıklıkla bulunur ve osteomiyelitle karışır.**
- **t (11; 22), NSE (+), PAS (+), CD 99 (+), Fli gen mutasyonu (+) saptanır.**

Kromozom translokasyonları ve oluşan tümörler

Tümör	Genler	Tümör
Trans(9;22)	BCR-ABL	KML
Trans (3;21)	BCR	AML, MDS
Trans(14;18)	IGH lokus, BCL-2	Foliküler B hücreli lenfoma
Trans (8-14)	C-MYC, IGH lokus	Burkitt lenfoma
Trans(11;14)	BCL-1,IGH lokus	B hücreli lenfoma, mantle cell lenfoma
Trans(15;17)	APL-RARA	Akut promiyelositik lösemi
Tran(12;16)	CHOP-FUS	Miksoid liposarkom
Trans(11;22)	FL11-EWS	Ewing sarkomu
Trans (8;21)		AML M2
Trans (14;18)		NHL

Multipl miyelom, osteosarkom, dev hücreli kemik tümörü, kordoma'da translokasyon gözlenmez.

Multipl Miyelom: 6. dekat hastalığıdır. En sık izlenen malign plazma hücre diskrazisidir.

Osteosarkom: Kemiğin izlenen en sık primer malign tümörüdür. Herediter retinoblastom hastalarıyla ve p53 tümör supressör gen defekti **(Li Fraumeni)** ile ilişkisi bildirilmiştir.

Dev hücreli Tümör (Osteoklastom): 20-40 yaş arasında ve bayanlarda baskındır. Sıklıkla uzun kemiklerin epifizlerinden kaynaklanır.

Kordoma: Spinal kordda (en sık servikal ve sakral) primitif notokord artıklarından kaynaklanan 6. dekaterkeklerde sık izlenen malign tümördür.

2. Dev hücre <u>içermeyen</u> kemik tümörü aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 95)

A) Kondroblastom
B) Ewing Sarkomu
C) Osteoklastom
D) Kondromiksoid fibrom
E) Osteoklastom

Doğru cevap: B

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Ewing sarkomu, küçük, mavi, yuvarlak hücreli tümörlerden biridir.

3. Aşağıdaki kemik tümörlerinden hangisi histopatolojik olarak Burkitt lenfoma ile <u>en sık</u> karışabilen tümördür? (Eylül 2000)

A) Ewing sarkomu
B) Dev hücreli tümör
C) Osteosarkom
D) Osteoblastom
E) Osteoid osteom

Doğru cevap: A

Bu soruda küçük yuvarlak mavi hücreli tümörler grubunu bilip bilmediğinizi ölçmek istiyorlar.

Malign lenfoma; küçük mavi hücreli tümörler grubundadır. Bu nedenle histokimyasal ve immünohistokimyasal olarak Ewing sarkomu, nöroblastom ve rabdomiyosarkom gibi diğer küçük mavi hücreli tümörlerden ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

4. Küçük, yuvarlak ve diferansiye olmamış hücrelerle karakterize kemik tümörü aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2003)

A) Osteosarkom
B) Kondrosarkom
C) Enkondrom
D) Ewing sarkom
E) Multipl miyelom

Doğru cevap: D

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Küçük yuvarlak mavi hücreli tümörler grubu, küçük, bazofilik yuvarlak nükleuslu hücreler ile karakterizedir Bu grupta nöroblastom, medulloblastom, Ewing's sarkom, rabdomiyosarkom ve lenfoma vardır. Ayrımında İmmünohistokimya ve histokimya çok önemlidir.

Lenfoma **LCA** (Lökosit Common Antijen), Ewings sarkom **Nöron spesifik enolaz** ve **PAS (+)** glikojen vakuolü içerir. Rabdomiyosarkom desmin, aktin ve miyoglobin pozitiftir.

5. On üç yaşındaki erkek hasta sağ dizde ağrı ve şişlik şikâyetiyle başvuruyor. Çekilen direkt grafide sağ tibia proksimal diyafizde destrüktif karakterde kitle saptanıyor. Bu kitleden yapılan iğne biyopsisinde küçük yuvarlak nükleuslu, dar stoplazmalı, uniform hücrelerin oluşturduğu tümör görülüyor. İmmünohistokimyasal incelemede tümör hücrelerinin CD99 ile diffüz membranöz immünreaktivite gösterdiği tespit ediliyor. Karyotip analizinde t(11;22) translokasyon saptanıyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2015 Orijinal)

A) Dev hücreli kemik tümörü
B) Ewing sarkomu
C) Osteosarkom
D) Lenfoma
E) Kondroblastom

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Sıklıkla 20 yaş altında, femur diyafizinde yerleşen, ağrı-ateş gibi beklenmedik klinik bulgular, çevresinde reaktif kemik yapımı içeren nekrotik kitle formunda radyoloji ve mikroskopik incelemede küçük yuvarlak hücreli malign tümör olarak saptanan primer malign kemik tümörü aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2015 BENZERİ)

A) Osteosarkom
B) Ewing sarkom
C) Kondrosarkom
D) Enkondrom
E) Osteoblastom

Doğru cevap: B

Kemik tümörleri, TUS patolojisinde her zaman beklenen sorular içindedir.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Dev hücreli kemik tümörü ve kondroblastom epifizden, osteosarkom metafizden çıkar. **Kondrosarkom** yaşlılarda ve yassı kemiklerde sık görülür. **Osteoblastom** genç erkeklerde vertebralarda görülür.

6. **Aşağıdaki yumuşak doku tümörlerinin hangisi tipik olarak lenfosit boyutunda, küçük ve yuvarlak hücrelerden oluşur?** (Eylül 2015 Orijinal)

A) Malign schwannoma
B) Fibrosarkom
C) Malign fibröz histiyositom
D) Leiomiyosarkom
E) Primitif nöroektodermal tümör

Doğru cevap: E

Küçük, yuvarlak hücreli tümörlerin ayırıcı tanısını sorulayan bir soru.

Bu tümörler PNET (Primitif nöroektodermal tümör) / Ewing sarkom, medulloblastom, nöroblastom, Wilm's tümörü, retinoblastom ve lenfomadır.

1. sorunun açıklamasına bakınız

PNET; nöroektodermden köken alan bir tümördür.

Robbins'te sadece Ewing sarkom PNET olarak geçmektedir. Ancak medulloblastom ve pinealoblastom PNET'e çok benzeyen ve ayırıcı tanısı yapılması gereken bir tümör olduğu belirtilmektedir.

Malign schwannoma: Malign periferik sinir tümörlerindendir.

Fibrosarkom: Paraneoplastik hipoglisemi yapan, balık sırtı patterninin tipik olduğu yumuşak doku tümörüdür.

Malign fibröz histiyositom (Undiferansiye pleomorfik sarkom): Erişkinin en sık görülen malign yumuşak doku tümörüdür.

Leyomiyosarkom: Malign düz kas tümörüdür.

Nöroblastom: Daha çok çocuklarda görülen, sıklıkla böbrek üstü bezlerinden kaynaklanan, Homer-Wright rozetleri ve katekolamin türevleri üretimi ile karakterize malign bir tümördür.

Odontoblastom: Odontoblastlardan köken alan, daha çok erkeklerde, çoçuk ve gençlerde sıklıkla maksillada görülen, içinde kalsifiye sahalar ve diş parçalarına rastlanabilen benign bir tümördür.

Kondroblastom: Kemiğin epifizine yerleşmeyi seven, gençlerde görülen benign bir tümördür.

Glioblastom: Erişkinlerde görülen, sıklıkla serebral hemisfer yerleşimli, yüksek grade'li malign bir beyin tümörüdür.

7. **Klinik olarak osteomiyelit ile karışabilen kemik tümörü aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2004)**

A) Osteosarkom
B) Kondrosarkom
C) Dev hücreli kemik tümörü
D) Ewing sarkom
E) Kondrosarkom

Doğru cevap: D

1. sorunun açıklamasına bakınız.

8. **Aşağıdaki kemik tümörlerinden hangisi epifiz lokalizasyonludur?** (Eylül 2005)

A) Ewing sarkomu
B) Osteosarkom
C) Fibroz displazi
D) Dev hücreli kemik tümörü
E) Kondrosarkom

Doğru cevap: D

Dev hücreli kemik tümörü az ama çok önemli birkaç spot özelliği vardır ve mutlaka bilinmelidir.

Dev Hücreli Tümör (Osteoklastom)

- Çok sayıda **osteoklast benzeri** dev hücreler ve aradaki mononükleer hücreler ile karakterizedir.
- Sıklıkla uzun kemiklerin (distal femur, proksimal tibia) **epifizlerinden** kaynaklanır, metafize doğru ilerleyebilir.
- **20-40 yaşlar arasında ve bayanlarda** baskındır.
- Bu tümör hemen daima **soliterdir.** Multipl lezyon **hiperparatiroidizmi** düşündürür.
- Son derece vaskülarize tümörler olup, nekroz ve kistik değişim gösterebilirler. Histolojide reaktif **multinüklear dev hücreler (osteoklastlara**

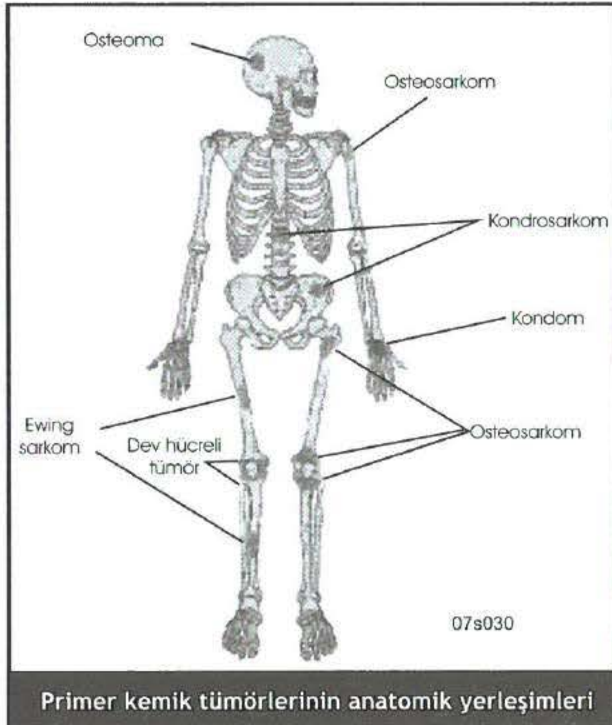
benzer) ve tümöral mononüklear hücreler.

- Tümör hücreleri **RANKL eksprese ederler.** RANKL inhibitörü denosumab dev hücreli kemik tümöründe adjuvan tedavi olarak kullanılabilir.
- Malign değişim sonrası sıklıkla **akciğer metastazı yapar**. Bu aynı zamanda en önemli malignite kriteridir.
- Klinikte lokal ağrı yaparlar ve ekleme yakın tümörler olduklarından, artrit olarak atlanabilirler.
- Tanı biyopsi ile konur. Basit küretaj sonrası tekrarlarlar.

- **Epifiz:** Kondroblastom ve dev hücreli tümörler hemen her zaman uzun kemiklerin epifizinden çıkar.
- **Metafiz:** Enkondrom, kondrosarkom, osteosarkom, osteokondrom ve osteoblastom.
- **Metafizyel-diafizyel bileşke:** fibrosarkom, fibroz kortikal defekt, kondromiksoid fibroma, fibröz displazi ve osteoid osteoma
- **Diyafiz:** Ewings sarkom, osteofibröz displazi ve adamantinoma

ÖNEMLİ NOT:

- Dermatofibroma protüberans, benign fibröz histiositom (Dermatofibrom) ve Malign fibröz histiositom arasında Borderline bir lezyondur. Lokal infiltratif bir tümördür. Eksizyon sonrası nüks sıktır.
- Genel tanı olarak sarkomlar hematojen metastaz yapar ama bazı sarkomlar vardır ki lenfojen metastaz yapabilir. Bunlar;
  - Malign fibröz histiositom
  - Rabdomiyosarkom (özellikle alveolar tip)
  - Kaposi sarkomu



Primer kemik tümörlerinin anatomik yerleşimleri

Kemiğin Diğer Tümörleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **PAS (+), NSE (Nöron Spesifik Enolaz) (+), CD99 (+), FLI gen mutasyonu olan kemik tümörü**... Ewing sarkom
2. **EWS-FLİ gen füzyonunun görüldüğü kemik tümörü**.... Ewing sarkom
3. **Tümör hücrelerinin RANKL eksprese ettiği kemik tümörü**... Dev hücreli kemik tümörü
4. **Artrit şeklinde bulgu veren kemik tümörü**.... Dev hücreli kemik tümörü

EKLEM HASTALIKLARI / OSTEOARTRİT

1. **Dejeneratif eklem hastalığıyla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?** (Eylül 2013 Orijinal)

   A) Adölesan ve genç erişkinlerde sık görülür.
   B) Subkondral kemik bu hastalıktan etkilenmez.
   C) Otoimmün bir artropatidir.
   D) İleri evrede eklem ankilozuna neden olur.
   E) Eklem kıkırdağının intrensek hastalığıdır.

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Osteoartriti en iyi tanımlayan cümle aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2013 BENZERİ)

A) Sinoviyada başlayan kronik iltihabi reaksiyon
B) Kalsiyum pirofosfat kristallerinden oluşan granülomatöz lezyon
C) Eklem kıkırdağında oluşan dejeneratif lezyon
D) Kazeifikasyon nekrozundan zengin granülomatöz lezyon
E) Nötrofilden zengin pürülan iltihap

Doğru cevap: C

Eklem hastalıkları içinde başı çeken iki hastalıktan biri osteoartrittir. Romatoid artrit ve osteoartrit çok sık sorulan konulardır, tüm özelliklerini bilmek gerekir.

Osteoartrit:

- Predispozan bir faktör olmadan **primer** oluşabilir.
- Önceden var olan bir eklem deformitesine veya eklem dejenerasyonuna (hemakromotoz ve DM gibi metabolik hastalıklar sonrası) **sekonder** gelişebilir.
- **Osteoartrit inflamatuvar değil, dejeneratif bir eklem hastalığı olup eklemlerin en sık görülen hastalığıdır.**
- Sıklıkla yaşlılarda ve vücut ağırlığını taşıyan eklemlerde izlenir.
- **Osteoartrit kıkırdağın intrensek hastalığıdır.**
- En erken morfolojik bulgu, eklem kıkırdağının yüzeyel parçasındaki **kondrositlerin büyümesi ve disorganizasyonudur.** Buna kıkırdak **matriksin fibrilasyonu** ve ayrışması eşlik eder. Bu eklem kıkırdağının yıkılmasını arttırır.

- Tam yıkılma sonrası eklem boşluğunda kıkırdaksız kalan subkondral kemik zaman içinde kalınlaşır ve fildişi renginde parlak bir hal alır (eburnation).
- Küçük kartilaj ya da kemik parçaları kırılarak eklem aralığına düşebilir **(eklem faresi)**. Bu aşamada eklem sıvısı azalır, kemik doku altında kistler ve sklerotik değişim oluşabilir.
- Ayrıca eklem sınırlarında dikensi küçük kemik proliferasyonları **(osteofit)** oluşur. Distal interfalengial eklemlerde bulunan küçük osteofitler **Heberden nodülleri** olarak bilinir.
- **Kalça, diz, alt lomber ve servikal vertebra, el kemiklerinde proksimal ve distal interfalengeal eklemler** sık tutulur.
- **Sabahları eklem tutukluğu ve ağrıya yol açar.** Hareket ağrıyı arttırır. Olgularda anlamlı eklem deformitesi gelişebilir.
- **Romatoid artritin tersine eklemde füzyon oluşmaz.**

Sinovyada başlayan kronik ilyihabi infiltrasyon romatoid artritin bir özelliğidir.

Kalsiyum pirofosfat kristallerinden oluşan granülomatöz lezyon **pseudogutu** düşündürür.

Kazeifikasyon nekrozundan zengin granülomatöz lezyon **tüberküloz osteomiyelitinde** görülür.

Nötrofilden zengin pürülan iltihap **akut septik artritte** görülür

2. **Biyokimyasal ve mekanik stres etkisiyle kondrositlerin zarar görmesi ve eklem matriks proteinlerinin yıkımıyla karakterize eklem hastalığı aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2017 Orijinal)

   A) Romatoid artrit **B)** Psöriatik artrit
   C) Kristal artropatisi **D)** Osteoartrit
   E) Reaktif artrit

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisi kondrositlerin zarar görmesi, kıkırdak matriksin fibrilasyonu ve dejenerayonu ile karakterize eklem hastalığıdır? (Nisan 2017 BENZERİ)

A) Romatoid artrit B) Gut hastalığı
C) Psödogut hastalığı D) Osteoartrit
E) Ankilozan spondilit

Doğru cevap: D

Osteoartiritin gelişim mekanizması ve patolojik aşamalarını bilip bilmediğimizi ölçen bir TUS sorusu.

1. sorunun açıklamasına bakınız

Osteoartrit: En sık eklem hastalığıdır. Dejeneratif eklem hastalığı da denir. Sıklıkla yaşlılarda ve vücut ağırlığını taşıyan eklemlerde izlenir.

Romatoid artrit: Otoimmün bir hastalıktır. Daha çok kadınları etkiler. **Küçük eklemleri simetrik** olarak tutar. El eklemlerinde **PİF ya da metakarpofalengeal eklemleri** sever. Vertebrada ise **üst servikal** yerleşimi tipiktir. Patogenezde **sinovya hürelerine karşı T lenfosit saldırısı** sonrası sinovya hücrelerinde proliferasyon, ödem fibrin yangısal hücreler ile pannus daha sonrasında kemiğe invazyon ile kronik dönemde **ankiloz** oluşturan bir hastalıktır.

Psöriatik artrit: Deri bulgularına ek olarak DİF'te romatoid artritin histopatolojisini oluşturan bir hastalıktır.

Kristal artropatisi: Endojen (**monosodyum ürat (gut), kalsiyum pirofosfat dihidrat (psödogut)** ve kalsiyum fosfata (hidroksiapatit)) bağlı **inflamatuvar sitokinlerin artışına** neden olarak kıkırdak hasarına neden olurlar.

Reaktif artrit: Reiter sendromu: Artrit, non-gonokokal üretrit ya da servisit, ve konjunktiviti tablosu ile gelir. Enterit ile ilişkili artrit: Geçirilmiş GİS enfeksiyonuna (Shigella, Salmonella, Yersinia, Campylobacter) sekonder mikroorganizmaların dış membranlarına karşı oluşan antikorun vücut ile çapraz reaksiyon vermesi suçlanmaktadır. İkisi de diz ve ayak bileğini tutar.

Ankilozan spondilit, seronegatif spondiloartropatilerin en iyi bilinen, en çok sorulan hastalığıdır. İnflamasyon **ligamentlerden başlar** ve kronik dönemde ankiloz ile sonuçlanır.

3. **Aşağıdakilerden hangisi osteoartritin en iyi tanımıdır?** (Nisan 2006)

   A) Sinoviyada oluşan iltihabi infiltrasyon
   B) Monosodyum ürat kristallerinden oluşan granülomatöz lezyon
   C) Polimorf nüveli lökositlerden oluşan pürülan iltihap
   D) Kazeifikasyon nekrozu ve epiteloid histiyositlerden oluşan granülomatöz lezyon
   E) Eklem kıkırdağında oluşan dejeneratif lezyon

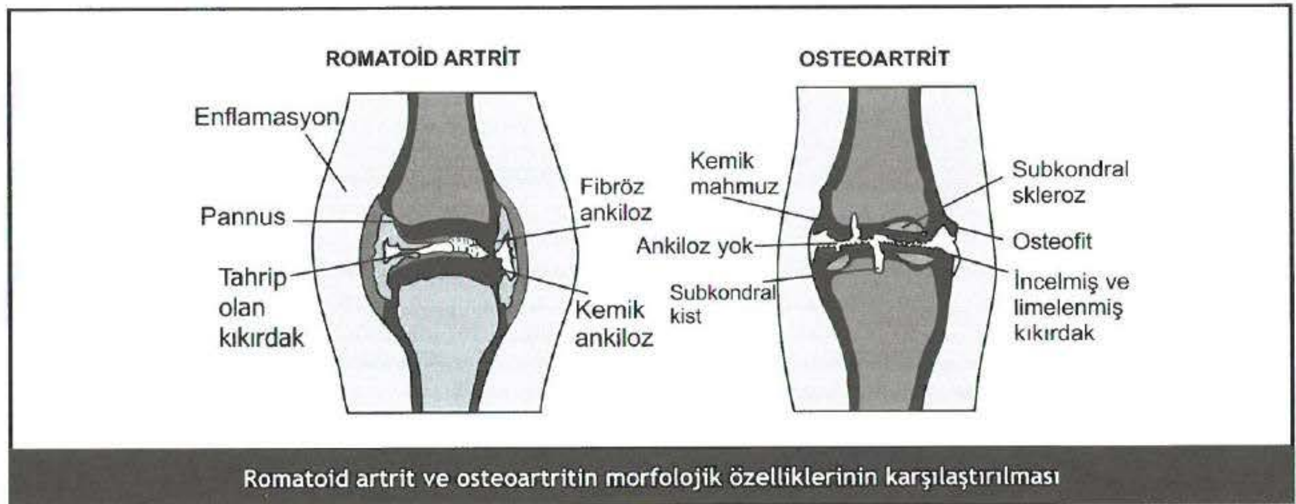
Doğru cevap: E

Osteoartiritin gelişim mekanizması ve patolojik aşamalarını bilip bilmediğimizi ölçen bir soru.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Eklem hastalıklarında patogenez:

- Sinovyada oluşan iltihabi infiltrasyon: **Romatoid artrit**
- Monosodyum ürat kristallerinden oluşan granülomatöz lezyon: **Gut hastalığı**
- Polimorf nüveli lökositlerden oluşan pürülan iltihap: **Akut septik artrit**
- Kazeifikasyon nekrozu ve epiteloid histiyositlerden oluşan granülomatöz lezyon: **Tüberküloz enfeksiyonu**
- Eklem kıkırdağında oluşan dejeneratif lezyon: **Osteoartrit**



Romatoid artrit ve osteoartritin morfolojik özelliklerinin karşılaştırılması

4. **Dejeneratif artritteki patolojik bulgu aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 94)

A) Ankiloz
B) Sinovial membran dejenerasyon
C) Pannus oluşumu
D) Kıkırdakta skleroz ve dejenerasyon
E) Tofüs

Doğru cevap: D

Osteoartiritin gelişim mekanizması ve patolojik aşamalarını bilip bilmediğimizi ölçen bir soru.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Dejeneratif eklem hastalığı (osteoartrit), en sık görülen artrit şeklidir. Kıkırdak altında skleroz ve eklem kenarlarında **osteofit** denen çıkıntılar, subkondral kist, eburnasyon kıkırdakta yarıklanma ve fibrilasyon oluşur. En sık omurga, diz, kalça ve el-ayaktaki küçük eklemler etkilenir.

Ankiloz, sinovyal membranda dejenerasyon ve pannus oluşumu inflamatuvar eklem hastalıklarında görülen bulgulardır.

Tofüs ise monosodyum ürat kristallerini fagosite etmiş makrofajlara verilen isimdir ve Gut hastalığı için patognomonik bulgudur.

5. **Dejeneratif artritte gözlenen karekteristik histolojik bulgu aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2001)

A) Eklem kıkırdağında fibrilasyon ve yarıklanma
B) Pannus gelişimi
C) Eklem sıvısında anizotropik kristaller
D) Diffüz proliferatif sinovit
E) Fibröz veya kemiksi ankiloz

Doğru cevap: A

Osteoartiritin gelişim mekanizması ve patolojik aşamalarını bilip bilmediğimizi ölçen bir soru.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Dejeneratif artritte ilk bulgular kıkırdak matrix proteinin kaybı ve şişmedir. Hastalarda görülen ilk değişiklikler ise **kıkırdak fibrilasyonu**dur.

Diffüz proliferatif sinovit, pannuz gelişimi ve ankiloz inflamatuvar artritlerin takibinde görülebilen bulgulardır.

Eklem sıvısında anizotropik kristaller, kristal artropatilerinde görülür.

"Romatoid artrit ve osteoartritin morfolojik özelliklerinin karşılaştırılması" başlıklı şekile bakınız.

EKLEM HASTALIKLARI/ ROMATOİD ARTRİT-JUVENİL İDYOPATİK ARTRİT

1. Kırk dört yaşında bir kadın hastada el eklemlerinde bilateral yerleşen akut ağrılı hastalıkta, eklem sıvısında yoğun, lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonu, ödem ve fibrin birikimi gözleniyor. Serumda RF pozitifliği saptanıyor.
Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2008)

A) Psöriatik artrit
B) Gut artriti
C) Romatoid artrit
D) Reiter artriti
E) Tüberküloz artriti

Doğru cevap: C

Klinikle harmanlanmış klasik bir patogenez sorusu.

En başta, soruda verilen hastanın **orta yaşlarda ve kadın** olması otoimmün hastalık yönünden idealdir. Tutulan **eklemin küçük olması** ve **simetrik** bir akut artritin varlığı hemen akla **romatoid artriti** getiriyor Mikroskobik incelemede mononükleer infiltrasyon ve ödem ve **fibrin** birikimi tanıyı mikroskobik olarak doğruluyor.

Romatoid artrit için altın kelimeler: Orta yaş kadında simetrik, poliartiküler, küçük eklem tutulumu yapar.

Romatoid Artrit:

- Orta yaş kadınlarda daha sık görülür.
- Deri, kan damarları, kalp, akciğerler, kasları ve özellikle eklemleri etkileyen kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır.

Morfoloji:

- **Sinoviya ödemli ve kalın** hale gelir. Lenfoid agregatlarla birlikte perivasküler inflamatuvar infiltrasyon (özellikle CD 4 hücreler), B lenfositler, plazma hücreleri, dendritik hücreler ve makrofajlar yer alır.
- **Artmış damarsal geçirgenlik ve anjiyogeneze** sekonder süperfisiyal hemosiderin depozitleri görülür.
- Sinoviyanın üzerinde **fibrin birikimi,** sinoviyal sıvıda ve yüzeyel sinoviyada nötrofiller (derin sinoviyal stromada değil), alttaki kemikte osteoklastik aktivasyon (subkondral osteoporoz, kistler) ve **pannus** (fibrovasküler doku) tipik eklem özellikleridir.
- Pannus zaman içinde kemiğe invaze olup **ankiloza** neden olur.

Patogenez:

- **Otoimmünite:** IgG'nin Fc kısmına karşı oluşan IgM (romatoid faktör) serumda ve dokularda ise immün kompleksler görülmektedir.

Klinik:

- **Küçük eklemlerden başlayan simetrik artrit tipiktir.**
- Özellikle **metakarpofalangeal ve proksimal interfalangeal** eklemler sık tutulur.
- Ayak, el bileği, ayak bileği, dirsekler ve diz sırasıyla etkilenir.
- Nadiren **üst servikal vertebra etkilenir** fakat lumbosakral bölge ve kalçaların etkilenmesi beklenmez.
- Etkilenen eklemlerde **şişlik, ısı artışı ve özellikle harekete başlarken katılık** tipiktir.

Psöriatik artrit, seronegatif spondiloartritlerden biridir. HLA B-27 Pozitif olanlarda sık görülür. El ve ayağın distal interfalengeal eklemlerini asimetrik tutar. Histolojisi romatoid artrite benzer ancak romatoid artrit kadar eklem hasarı yapmaz, çok hafif seyreder.

Gut artriti, monosodyum ürat kristallerinin dokuya birikimine sekonder ortaya çıkan bir inflamatuvar artrit şeklidir.

Reaktif artrit: Reiter sendromu: Artrit, non-gonokokal üretrit ya da servisit, ve konjunktiviti tablosu ile gelir. **Enterit ile ilişkili artrit:** Geçirilmiş GİS enfeksiyonuna **(Shigella, Salmonella, Yersinia, Campylobacter)** sekonder mikroorganizmaların dış membranlarına karşı oluşan antikorun vücut ile çapraz reaksiyon vermesi suçlanmaktadır. İkisi de diz ve ayak bileğini tutar.

Tüberküloz artriti, kronik, kazeifiye granülomlar ile karakterize inflamatuvar artrit şeklidir.

EKLEM HASTALIKLARI / ENFEKSİYÖZ ARTRİTLER

1. **Lyme hastalığının geç döneminde <u>en karakteristik</u> bulgu aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2009)

   A) Pnömoni B) Gastroenterit
   C) Hepatit D) Artrit
   E) Sistit

Doğru cevap: D

Enfeksiyöz artritler diğer artrit tiplerine göre biraz daha detaylı ve zor soru grubundadır. Bazı spot özelliklerini bilmemiz gerekir.

LYME HASTALIĞI

Hastalık insanlara **kenelerin** ısırmasıyla geçer. Etken, bir spiroket olan **Borrelia burgdorferi** nedendir.

Hastalık 3 evrede incelenir

- **Evre 1:** Deri bulguları (eritema kronikum migrans), ateş, lenfadenopati
- **Evre 2:** Spiroket hematojen olarak yayılır ve deri lezyonları, lenfadenopati, **migratuvar kas** ve **eklem ağrıları**, aritmi, menenjit
- **Evre 3: Kronik artrit** ve **ensefalit**

Bu hastalık özellikle ısırılmadan yıllar sonra, **büyük eklemlerde** ağır hasara neden olabilen kronik artritlere yol aar. **En sık izlenen bulgusu eklem tutulumudur.** Tipik olarak **büyük eklemleri,** diz, omuz ve dirseği tutar.

Eklemde erken lezyonlar romatoid artrite benzer, sinovyal hiperplazi, lenfosit ve plazma hücresi artışı bulunur.Fakat tablonun esas özelliği Lyme artritinin bir **vaskülit (arterit)** oluşudur.Hipertansiyona benzer şekilde soğan zarı tarzında arter lezyonları saptanır.

EKLEM TÜMÖRLERİ VE TÜMÖR BENZERİ LEZYONLAR

1. **Tendon kılıfında saptanan ganglion ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?** (Eylül 2012)

   A) Sinovyal hücrelerden köken alır.
   B) Eklem boşluğu ile ilişkilidir.
   C) Bağ dokusunun miksoid ve kistik dejenerasyonu ile oluşur.
   D) Neoplastik bir lezyondur.
   E) Asemptomatik ve kendiliğinden gerileyen şişlikler oluşturur.

Doğru cevap: C

Sorunun amacı ganglion olarak bilinen yumuşak doku lezyonu hakkındaki bilgilerinizin doğruluğunu ölçmektir.

Ganglion:

1-1,5 cm çapında hemen her zaman eklem kapsülü ve tendon kılıfı ile ilişkili kistik yapılardır. Sıklıkla el

bilek ekleminde oluşan translusent (şeffaf) kistlerdir. Eklem boşluğu ile ilişkisi yoktur. Sinovyadan köken almaz, tendon kılıfının miksoid ve kistik dejenerasyonu ile oluşur, gerçek döşeyici epiteli yoktur. Sinovyal sıvı ile dolu olmakla birlikte eklem boşluğu ile bağlantılı değildir.

Ganglion gerçek bir neoplazi değildir. Zaman zaman ağrılı olur, üzerine basınç uygulanırsa küçülebilir.

YAĞ DOKU TÜMÖRLERİ

1. **Derialtı dokusunda en sık görülen benign tümör aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2003)

   A) Anjiyom
   B) Osteokondrom
   C) Hidradenom
   D) Lipom
   E) Schwannom

Doğru cevap: D

Klasik spot soru örneği.

Deri altı dokusunda en sık görülen benign tömür **lipom**dur.Yağ dokudan kaynaklanan bu tümör her yaşta ve her yerde görülebilir.

En sık klasik lipom görülür. En sık proksimal ekstremite ve gövdede cilt altı dokuda görülür.

Anjiyom damarın en sık benign tümörüdür.

Osteokondrom, kemiğin en sık benign tümörüdür.

Hidradenom, ter bezlerinden gelişen benign bir tümördür.

Schwannom, pontoserebellar köşeye yerleşen benign tümördür.

2. **Retroperitoneal sarkomlar içinde en sık görülen aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2012)

   A) Gastrointestinal stromal tümör
   B) Liposarkom
   C) Fibrosarkom
   D) Rabdomiyosarkom
   E) Sinovyal sarkom

Doğru cevap: B

Retroperitoneal sarkomlarla ilgili bir spot bilgi sorusu.

Retroperitoneal tümörler cerrahide sık karşılaşılan tümörlerden değilidr. En sık sarkom olarak görülürler. En sık görülen sarkom tipi ise **liposarkomdur.**

Liposarkom:

- **40-60 yaş arasında** görülür.
- Özellikle proksimal ekstremite ve **retroperitonun derin yumuşak doku**sundan ortaya çıkar.
- Morfolojide iyi diferansiye (iyi), miksoid/yuvarlak hücreli (orta) ve pleomorfik varyantları (kötü) tiplerine rastlanır. **Lipositlerden oluşurlar.**
- Bu tümörlerin **MDM2 onkogeni** taşımaları (p53 inhibisyonu yaparlar) tipiktir.
- Miksoid/yuvarlak hücreli varyantı **t(12;16)** içerirler.

Genellikle komşu organ basısı veya invazyonu ile bulgu verirler. Lenfatik metastaz nadirdir. Hematojen yolla karaciğer veya akciğere metastaz yaparlar. Tek tedavi şansı cerrahidir.

Gastrointestinal stromal tümör, sıklıkla abdomende görülen, **Cajal** hücrelerinden köken alan bir tümördür. **C-KIT** mutasyonu sıklıkla görülür.

Fibrosarkom, özellikle ekstremitelerin derin yumuşak dokusuna yerleşirler. Paraneoplastik olarak hipoglisemiye neden olabilirler. Malign iğsi hücrelerin **balık sırtı** patternde yerleşmesi önemlidir.

Rabdomiyosarkom, çocukluk çağının en sık görülen malign yumuşak doku tümörüdür. Çocukluk döneminde en sık baş-boyun bölgesine yerleşir.

Sinovyal sarkom, genellikle 20-40 yaş arasında göürlen, alt ekstremite (özellikle diz ve uyluk) ve derin yumuşak dokudan ortaya çıkan, t(X;18) ile karakterize bir tümördür.

3. **Yumuşak doku tümörlerin tanısında standart morfolojik incelemeye ek olarak kullanılan aşağıdaki yöntemlerden hangisi diğerlerine daha spesifiktir?** (Eylül 2014 Orijinal)

   A) Piloidi analizi
   B) Sitogenetik analiz
   C) Enzimatik histokimyasal inceleme
   D) Morfometrik inceleme
   E) Sitolojik inceleme

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Bir tümör hücresinde hücre nükleuslarının ve perinükleer alanın büyüklük açısından karşılaştırılması için aşağıdaki yöntemlerden hangisi kullanılır?** (Eylül 2014 BENZERİ)
>
> A) Sitogenetik inceleme
> B) Piloidi analizi
> C) Sitogenetik inceleme
> D) Morfometrik inceleme
> E) İmmünhistokimyasal inceleme
>
> ***Doğru cevap: D***

Mikroskobik incelemede kullanılan teknikler ve bu tekniklerin amacı biraz detaylı nadiren sorulan konulardandır.

- **Sitogenetik analiz:** Kromozomal translokasyonu belirler. Bazı yumuşak doku tümörlerinde bu translokasyonları görmek tipiktir. t (X;18): Sinoviyal sarkom, t(12;16): Liposarkom gibi.
- **Piloidi analizi:** Tümörün DNA sayısını gösterir. Normalden çoksa anöploidi denir ve tümörün hızlı çoğalacağını belirtir.
- **Enzimatik histokimyasal inceleme:** Dokulardaki enzimlerin varlığını ve eksikliğini belirleyerek tanı koymada kullanılan bir incelemedir.

- **Morfometrik inceleme:** Hücre nükleuslarının ve perinükleer alanın büyüklük açısından karşılaştırılmasıdır. Malign-bening ayrımında, gradelemede kullanılmaktadır.
- **Sitolojik inceleme:** Vücuttan sürüntü-aspirasyon ile alınan veya dökülen hücrelerin incelenmesidir.
- **İmmünhistokimyasal inceleme:** Dokulara karşı oluşan antikorların kullanıldığı ve doku tipini belirleyerek tanı koymada kullanılan bir incelemedir.

Kemik ve yumuşak doku tümörlerinde bazı spesifik kromozomal translokasyonlarına örnekler:

Yumuşak Doku Tümörleri Genetik

- **Ewing Sarkom:** t (II;22)/t (21:22)
- **İskelet dışı miksoid kondrosarkom:** t(9:22)
- **Desmoplastik küçük mavi yuvarlak hücreli tümör:** t (11:22)
- **Şeffaf hücreli sarkom:** t (12:22)
- **Liposarkom (miksoid ve yuvarlak hücreli tipler):** t (12:16)
- **Sinovyal sarkom:** t (X;18)
- **Rabdomiyosarkom (Alveoler tip):** t (1:13)/ t (2:13)
- **Dermatofibrosarkom protuberans:** t (17:22)
- **Alveoler yumuşak kısımlı sarkom:** t (X:17)
- **İnfantil fibrosarkom:** t (12:15)
- **Nodüler fasiitis:** t (17:22)
- **Translokasyon varlığı için sitogenetik inceleme yapılmalıdır.**

Yumuşak Doku Tümörleri

Yağ Dokunun Tümörleri	Düz Kas Tümörleri
• Lipom • Liposarkom	• Leiyomiyom • Leiyomiyosarkom
Fibröz	**Vasküler Tümörler**
• Nodüler fasiitis • Yüzeyel fibromatozlar • Derin fibromatozlar	• Hemanjiyom • Anjiyosarkom
İskelet Kas Tümörleri	**Sinir Kılıfı**
• Rabdomiyom • Rabdomiyosarkom	• Nörofibrom • Schwannom • Malign periferik sinir kılıfı tümörü
Kesin Bir Histolojiye Sahip Olmayan Tümörler	
• Soliter fibröz tümör (Benign) • Sinovyal sarkom • Alveoler yumuşak kısımlı sarkom • Epiteloid sarkom • Undifferansiye pleomorfik sarkom • Şeffaf hücreli sarkom	

Yağ Doku Tümörleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Ağrının görüldüğü lipom...** Anjiyolipom
2. **Liposarkomun en sık yerleşim yeri...** Uyluk, retroperiton
3. **Liposarkomun (miksoid ve yuvarlak hücreli tipler) genetik bozukluğu...** t(12;16)
4. **MDM2 gen mutasyonunn görüldüğü yumuşak doku malignitesi...** Liposarkom

FİBRÖZ TÜMÖRLER

1. **Etyolojisinde travmanın büyük rol oynadığı lezyon aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 87)

A) Osteosarkom B) Osteitis fibroza cistika
C) Myositis ossifikans D) Paget hastalığı
E) Benign osteoblastom

Doğru cevap: C

Miyozitis ossifikans, hücresel adaptasyon mekanizmalarında ve fibröz tümörlerde geçtiği için iki konudan da sorulabilir. Sorunun püf noktası "travma".

Miyozitis ossifikans, metaplastik kemik varlığı ve diğer fibroblastik proliferasyonlardan ayrılır. Atletik adölesan veya gençte **travmayı takiben** oluşur. **Lezyon proksimal ekstremite kasları ve subkutiste ortaya çıkar.** Osteosarkomdan ayrılmalıdır. Eksizyon yeterlidir.

Osteosarkom, bir primer kamik malignitesidir, travmayla ilişkisi yoktur.

Osteitis fibroza sistika, hiperparatiroidimz tablosunda görülen kemiğin kronik kistik dönemidir.

Paget hastalığı, kemikte anormal yapım-yıkım döenleri ile karakterize, mozaik kemik yapımı görülen bir hastalığıdır. Travma ile ilişkisizdir.

Osteoblastom, gençlerde vertebraya yerleşmeyi seven, ağrılı bir kemik tümörüdür.

****Travmayla oluşan yumuşak doku lezyonları miyozitis ossifikans ve nodüler fasiitistir.**

Fibröz Tümörler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Travma sonrası yumuşak dokuda ağrılı şişlik , biyopside fibroblast proliferasyonu saptanırsa en olası tanı....** Nodüler fasiitis
2. **Nodüler fasiitiste görülen genetik anomali...** t(17;22)
3. **Balık sırtı patterninin görüldüğü yumuşak doku malignitesi....** Fibrosarkom

İSKELET KASI TÜMÖRLERİ

1. **On yaşın altında en sık rastlanan yumuşak doku malignitesi aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 89)

   A) Wilms tümörü
   B) Ewing sarkomu
   C) Nöroblastom
   D) Rabdomiyosarkom
   E) Malign fibroz histiyositom

Doğru cevap: D

Rabdomiyosarkom gerek çocuklarda en sık malign yumuşak doku tümörü olmasıyla, gerek küçük yuvarlak mavi hücreli tümörlerden biri olmasıyla, gerekse tanıda kas doku belirteçlerinin kullanılmasıyla sorulan oldukça meşhur bir konudur.

Rabdomiyosarkom çocukluk ve adölesanda en sık görülen malign yumuşak doku sarkomudur. En sık **baş ve boyun bölgesinde**, genitoüriner traktta ve retroperitoneumda yer alır.

- **En sık görülen tipi embriyonel rabdomiyosarkom**dur. bu grupta yer alan diğer tümör **sarkoma botryoidestir.**
- Tümörün tüm alt tiplerinde görülen malign hücre **rabdomiyoblastik** hücredir.
- Rabdomiyoblastlar immünhistokimyasal olarak **desmin, MiyoD1 ve miyogenin** boyanırlar.
- Bir subtipi olan **sarkoma botryoides** ise delikli organların mukozalarından ortaya çıkar (vajina, nazofarenks, safra kesesi, mesane).
- **Alveolar tip** ise **adölesan dönemde ve kas içinde** ortaya çıkar.
- **Pleomorfik tip** ise **erişkinlerde derin yumuşak dokuya** yerleşirler.
- En iyi prognoza sahip tip **botryoid tipken**, diğer tipler kötü prognoza sahiptirler.
- **Subtipleri:**
  - **Embriyonel tip: 10 yaş altında görülür.**
  - **Alveolar tip: Adelosan dönemde ve kas içinde ortaya çıkar. T(2;13)** ve **t(1;13)** görülür.
  - **Pleomorfik tip: Erişkinlerde, yumuşak dokularda görülür.**

Wilms tümörü, çocukluk çağının en sık görülen malign böbrek tümörüdür. Orta hattı geçmeyen düzgün yüzeyli bir kitle olarak görünür.

Ewing sarkomu, çocukluk döneminin en sık rastlanan primer malign kemik tümörüdür. Uzun kemiklerin diyafiz bölgesinde sıklıkla yerleşir. PAS + glikojen vakuolleri, CD99 + ve t(11;22) ile karakterizedir.

Nöroblastom, ilk yaşın en sık teşhis edilen malign tümörüdür. En sık sürrenal medulladan çıkar. Homer-Wright rozetleri görülür.

Malign fibröz histiyositom, yüksek-grade, pleomorfik hücrelerden oluşan malign mezenkimal tümörlerdir. Erişkin sarkomlarının en büyük kategorisini oluşturur. 40-70 yaş arasında, ekstremitelerin derin yumuşak dokusundan (özellikle uyluk-kalça) çıkar.

2. **Aşağıdaki yumuşak doku sarkomlarından hangisi genellikle çocukluk çağında görülür?** (Eylül 2014 Orijinal)

   A) Pleomorfik liposarkom
   B) Anjiyosarkom
   C) Malign periferik sinir kılıfı tümörü
   D) Embriyonel rabdomiyosarkom
   E) Leiyomiyosarkom

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> Altı yaşında bir erkek çocukta orbita içinde yer alan, yuvarlak / iğsi hücrelerden oluşan, immünohistokimyasal olarak desmin pozitif olan tümör saptanmıştır.
>
> **Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2014 BENZERİ)
>
> A) Fibrosarkom
> B) Anjiyosarkom
> C) Leiyomiyosarkom
> D) Rabdomiyosarkom
> E) Malign periferik sinir kılıfı tümörü
>
> ***Doğru cevap: D***

Yumuşak doku tümörlerinin görülme zamanını sorgulayan bir soru.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Embriyonel Rabdomiyosarkom: Çocukta en sık görülen malign yumuşak doku tümörüdür. En sık baş, boyun ve vajen'den ortaya çıkar.

Liposarkom: Erişkinin sık görülen sarkomlarındandır. 40-60 yaş arasında görülür. Özellikle **proksimal ekstremite ve retroperitonun derin yumuşak dokusundan ortaya çıkar.** Miksoid/yuvarlak hücreli varyantı t(12;16) içerirler. **Saf miksoid ve iyi diferansiye tipleri en iyi iken, pleomorfik tip en kötüdür.**

Anjiyosarkom: Malign damar tümörüdür. Çocukta görülmesi beklenmez.

Malign periferik sinir kılıfı tümörü: Orta-büyük sinirleri etkiler. Genellikle **sporadiktir** ama **NF-1 de plexifom nörofibromdan** veya **radyoterapi** ile ortaya çıkabilirler. Lezyonlar agresif lokal büyür ve özellikle akciğere uzak metastaz yaparlar

Leiyomiyosarkom: Orta- İleri yaş kadınlarda ortaya çıkan bir malign yumuşak doku tümörüdür. Genellikle uterusta görülür.

Fibrosarkom: Ekstremitelerin derin yumuşak dokularına yerleşir. Paraneoplastik olarak hipoglisemiye neden olur. Erişkinlerde görülür.

3. **Çocukluk ve adölesan döneminde sık görülen; baş, boyun ve ürogenital bölgede gelişen yumuşak doku sarkomu aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2016 Orijinal)

   A) Rabdomiyosarkom **B)** Leiomiyosarkom
   C) Anjiyosarkom **D)** Sinovyal sarkom
   E) Fibrosarkom

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıda verilen malign tümör- en sık yerleşim yeri eşleştirmelerinden hangisi doğrudur?** (Nisan 2016 BENZERİ)
>
> A) Embriyonel rabdomiyosarkom – Baş,boyun bölgesi
> B) Ewing sarkomu – Uzun kemiklerin metafizi
> C) Leiyomiyosarkom – Üst ekstremite proksimali
> D) Sinovyal sarkom – Omuz eklemi
> E) Fibrosarkom – Baş, boyun bölgesi
>
> *Doğru cevap: A*

Seçenekler üzerinden gidilerek ya da spot bilgi ile kolayca yapılabilecek bir soru.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Çocukluk çağının en sık sarkomu **rabdomyosarkomdur.** Embriyonel tipi çocuklarda görülür ve **en sık baş boyun bölgesinde** görülür. Özellikle bortryoid tipi ise ürogenital bölgede yerleşir.

Leimyosarkomlar, ileri yaşların tümörüdür ve sıklıkla **ekstremite-retroperitonun** derin yumuşak dokusu ve deriden gelişir.

Anjiyosarkom, ileri yaş tümörüdür ve baş boyun - ürogenital yerleşimi nadirdir.

Sinovyal sarkom, orta yaş grubunda ve **alt ekstremiteden (özellikle diz ve uyluk)** ve derin yumuşak dokudan ortaya çıkarlar.

Fibrosarkom çocukluk çağında görülebilir ancak nadirdirler ve özellikle **ekstremitelerin** derin yumuşak dokusuna yerleşirler.

Bazı **fibrosarkomlar** çocukluk çağında görülebilir ancak nadirdirler ve lokalizasyonları soruda verilen yerler ile uyumsuzdur.

Ewing sarkomu, uzun kemiklerin **diyafizine** sıklıkla yerleşir.

4. **Çocuklarda <u>en sık</u> görülen yumuşak doku sarkomu aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 98)

   A) Leiomiyosarkom
   B) Liposarkom
   C) Rabdomiyosarkom
   D) Malign Fibröz histiyositom
   E) Malign periferik sinir kılıfı tümörü

Doğru cevap: C

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Rabdomiyosarkom dışındaki diğer tümörler sıklıkla erişkin yaşta görülürler.

5. **Çocukluk çağı rabdomiyosarkomu <u>en sık</u> hangi bölgede yerleşir?** (Eylül 95)

   A) Baş-boyun **B)** Safra yolu
   C) Ekstremite **D)** Karaciğer
   E) Beyin

Doğru cevap: A

1. sorunun açıklamasına bakınız.

6. **Aşağıdaki tümörlerden hangisi <u>en sık</u> 0-4 yaş arası çocuklarda gözlenir?** (Eylül 2003)

   A) Kondrosarkom **B)** Seminom
   C) Kaposi sarkomu **D)** Rabdomiyosarkom
   E) Osteosarkom

Doğru cevap: D

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Kondrosarkom yaşlılarda, seminom sıklıkla 30 yaş civarında, Kaposi sarkomu ileri yaşlarda, osteosarkom sıklıkla 20 yaş civarında prezente olur.

7. **Botryoid sarkom ile ilişkili olan tümör aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 88)

   A) Rabdomiyosarkom **B)** Fibrosarkom
   C) Leiyomiyosarkom **D)** Leiyomiyom
   E) Adenom

Doğru cevap: A

Özel bir tümör isimlendirmesi olan **Botryoid sarkom**, rabdomiyosarkomun bir alt tipidir. Rabdomiyoblast hücrelerinden gelişir.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Fibrosarkom fibroblast kökenli, leiyomiyom ve leiyomiyosarkom düz kas kökenli ve adenom glandüler bez epitel kökenlidir.

İskelet Kası Tümörleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Rabdomiyosarkom (Alveoler tip) da görülen genetik anomali...** t(1;13)/ t(2;13)
2. **PAX3-FOXO ve PAX7-FOXO füzyon genlerinin görüldüğü yumuşak doku malignitesi...** Rabdomiyosarkom

ORİJİNİ BELLİ OLMAYAN TÜMÖRLER

1. **Aşağıdaki malign yumuşak doku tümörlerinin hangisinde, tanı amaçlı kullanılabilecek spesifik bir sitogenetik anomali vardır?** (Eylül 2011)

   A) Leiyomiyosarkom
   B) Malign fibröz histiyositom
   C) Malign sinir kılıf tümörü
   D) Sinoviyal sarkom
   E) Anjiyosarkom

Doğru cevap: D

İşin içine sitogenetik özellik girince sorunun zorluk indeksi yükseliyor. Özel bilgileri bilmeyi gerektiren bir soru tipi.

Şıklarda verilen yumuşak doku tümörlerinde **sinoviyal sarkom t(x;18)** olmasıyla diğerlerinden ayrılır. Zaten diğer tümörlerde genetik anomali yoktur.

Sinovyal sarkom:

- Genellikle **20-40 yaş** arasında görülürler.
- hangi hücrelerden köken aldıkları bilinmemektedir.
- **Alt ekstremiteden** (özellikle diz ve uyluk) ve derin yumuşak dokudan ortaya çıkarlar. Nadiren baş-boyunda da görülebilirler.
- **Bifazik (epitelyal-mezenkimal)** veya monofazik (iğsi hücreler veya nadiren epitelyal hücreler) olabilirler. Çoğu olgu monofaziktir.
- **İğsi hücreli demetler ile epiteloid hücre grupları içerebilen bifazik tümördür.**
- Karakteristik özelliği radyolojik olarak saptanan kalsifikasyonudur.
- **Sitokeratin boyanması** çoğu sarkomdan ayrılmasına neden olur.
- **t(X;18)** ve SS18-SSX1, SSX2, SSX4 gen mutasyonlarıda izlenebilir.

Önemli translokasyonlar:

- Alveolar rabdomiyosarkom .... t(2;13)
- Konjenital fibrosarkom .... t(12;15)
- Dermatofibrosarkoma protuberans .... t(17;22)
- Endometriyal stromal sarkom .... t(7;17)
- Ewing sarkom .... t(11;22)
- Miksoid liposarkom .... t(12;16)
- Sinovyal sarkom .... t (X,18)

2. **İğsi hücreli demetler ile epiteloid hücre grupları içerebilen bifazik malign yumuşak doku tümörü aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2012)

   A) Leiyomiyosarkom
   B) Fibrosarkom
   C) Rabdomiyosarkom
   D) Malign fibröz histiositom
   E) Sinovyal sarkom

Doğru cevap: E

İmmünohistokimyayı sorgulayan bir soru!

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Sinovyal sarkom hem sitokeratin hemde vimentin (+) boyanan bir tümördür. Bu yüzden **bifazik** olarak da adlandırılır.

Fibrosarkom hipoglisemi yapan yumuşak doku tümörüdür.

Leyomiyosarkom ve rabdomiyosarkom kas tümörü olduğu için desmin, yumuşak doku tümörü olduğu için vimentin (+) boyanır.

Malign fibröz histiyositom erişkinde **radyoterapi** ile ilişkili yumuşak doku tümörüdür.

Orijini Belli Olmayan Tümörler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Erişkinin en sık görülen yumuşak doku malignitesi**...Undiferansiye pleomorfik sarkom (malign fibröz histiyosiyom)
2. **t(X;18) ve SS18-SSX1 füzyon geni ile karakterize yumuşak doku malignitesi**...sinoviyal sarkom

İYON KANAL MİYOPATİLERİ / KONJENİTAL MİYOPATİLER

1. Göz kapağı düşüklüğü ve göz hareketlerinde kısıtlılık olan hastanın yapılan kas biyopsisinde "ragged-red" lifleri gözleniyor.

   Bu duruma neden olan klinik durum aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2014 Orijinal)

   A) Glikojen depo miyopati
   B) Lambert-Eaton sendromu
   C) Mitokondriyal miyopati
   D) Lipid depo miyopati
   E) Myastenia gravis

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki hastalıklardan hangisi maternal kalıtımla geçen ve kas güçsüzlüğüne neden olur? (Nisan 2014 BENZERİ)

A) Duschenne muskuler distrofi
B) İnklüzyon body miyozit
C) Mitokondriyal miyopati
D) Dermatomiyozit
E) Polimiyozit

Doğru cevap: C

Daha önce sorulmamış bir kas patoloji sorusu!

- **Lambert-Eaton sendromu** presinaptik kalsiyum kanallarına karşı antikor varlığı ile karakterize bir sendromdur. En sık küçük hücreli akciğer kanseri eşlik eder.

- **Mitokondriyal miyopatilerin** spesifik patolojik bulgusu 'Ragged-red' fiber izlenir
- **Lipid miyopati** Karnitin transportu ve mitokondriyal dehidrojenaz enzim sisteminde defekt sonucu oluşur ve kas lifleri içinde lipid molekülleri birikir.
- **Myastenia gravis** post sinaptik asetil kolin reseptörüne karşı antikorların neden olduğu bir kas hastalığıdır.

Çok özel bir nokta soruluyor. Maternal kalıtım mitokondriyal hastalıkları işaret eder. Bu sorunun püf noktası "maternal kalıtım".

Mitokondriyal miyopati:

- Mitokondriyal ve nükleer gen mutasyonları mitokondriyal miyopatiye neden olur. Mitokondriyal hastalıklar **maternal** geçer çünkü embriyoya **sadece oosit mitokondri transfer edebilir.** Mt DNA, nükleer DNA ya göre daha fazla mutasyona uğrama olasılığı vardır.
- Mitokondriyal hastalıklar genellikle erişkinde **proksimal kas güçsüzlüğü, ekstraoküler kas felçleri,** nörolojik semptomlar, laktik asidoz, kardiyomiyopati ile karşımıza gelirler. Bu hastalıklarda 3 ayrı mutasyon izlenir;
  - **Mt DNA da nokta mutasyonlar:** Maternal geçiş gösterirler. Örnekleri düzensiz kırmızı lifler **(ragged red fibers)** ile birlikte **miyoklonik epilepsi , Leber'in herediter optik nöropatisi, laktik asidozla ve inme epizotlarıyla birlikte olan mitokondriyal ensefalopatidir.**
  - **Nükleer DNA da mutasyon olan hastalıklar:** Bunlar OD veya OR geçer. Örnekleri; **subakut nekrotizan ensefalopati**, ekzersizle birlikte olan miyoglobinüri, infantil X'e bağlı kardiyoiskelet miyopatisi (Barth sendromu).
  - **Mt DNA da delesyon veya duplikasyona bağlı ortaya çıkan hastalıklar:** Örnekleri; **kronik progresif eksternal oftalmopleji, Kearns-Sayre sendromudur (oftalmopleji, retinitis pigmentoza, komplet kalp bloğu).**

Glikojen depo miyopati: Glikojen depo hastalıklarına sekonder ortaya çıkar.

Lambert-Eaton sendromu presinaptik kalsiyum kanallarına karşı antikor varlığı ile karakterize bir sendromdur. En sık küçük hücreli akciğer kanseri eşlik eder.

Lipid miyopati: Karnitin transportunda veya mitokondriyal dehidrojenaz enzim sisteminde defektler yağ asit oksidasyonunu engeller ve yağ partikülleri kas lifleri içinde birikir. Kas lifleri glikojen tükenince yağ yakmaya başlarlar. Bu hastalıkta yağ asitleri okside edilemeyince kas güçsüzlüğü ve miyoglobinüriye neden olur.

Myastenia gravis post sinaptik asetil kolin reseptörüne karşı antikorların neden olduğu bir kas hastalığıdır. En sık timik hiperplazi eşlik eder.

Duchenne+Becker Muskuler Distrofi : Patolojik bulguları önemlidir;

- Kas lif çapında varyasyon (küçük+büyük)
- Nükleer internalizasyonda artış
- Kas liflerinde dejenerasyon, nekroz ve fagositoz
- Kas liflerinde rejenerasyon
- Endomisyal bağ dokuda proliferasyon
- İlerleyen evrelerde kas liflerinin yerini bağ doku+yağ dokusu alır

İnklüzyon Body Miyozit: Distal-asimetrik kas tutulumu ve biyopside rimmed vakuol+Amiloid birikimi ile karakterizedir. İmmünsüpresif tedavi dermatomyozit ve polimyozitte işe yararken inklüzyon body myozitte işe yaramaz.

Dermatomiyozit: Proksimal kas tutulumu, simetrik tutulum, perifasiküler atrofi ve küçük damar çevresinde infiltrasyon+perimisyal dokuda infiltrasyon ile karakterizedir.

Polimyozit: Simetrik, proksimal kas tutulumu ve endomisyumda CD 8 infiltrasyonu ile karakterizedir. Perifasiküler atrofi ve damar infiltrasyonu görülmez.

İyon Kanal Miyopatileri/Konjenital Miyopatiler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Konjenital miyopatiler nelerdir....** Santral-core hastalığı, nemaline (rod) myopati, myotübüler (sentronükleer) miyopati, konjenital lif tip oransızlığı

İNFLAMATUVAR MİYOPATİLER

1. **Göz kapaklarında mor renkli döküntüler, periorbital ödem ve proksimal kas güçsüzlüğü ile kendini gösteren, iç organ kanserlerinin eşlik edebildiği hastalık aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2016 Orijinal)

   A) Dermatitis herpetiformis
   B) Aktinik keratoz
   C) Seboreik dermatit
   D) Dermatofibrom
   E) Dermatomiyozit

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Çizgili kaslarda perifasiküler atrofi ve cilt bulguları görülen, kanda anti-Jo1 antikorları ile karakterize hastalık aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2016 BENZERİ)

A) Dermatomiyozit
B) Miyastenia gravis
C) Eaton Lambert sendromu
D) Miyotonik distrofi
E) Limb Girdle distrofi

Doğru cevap: A

Kolay ve güzel bir soru; otoimmün hastalıklar içinde sorulması beklenen bir hastalığı sordular.

Göz kapaklarında mor döküntüler (heliotropik diskolorasyon), proksimal kas güçsüzlüğü, malignitelere eşlik edebilme özelliği ile dermatomyozit soruda iyi tanımlanmış. Diğer seçeneklerin otoimmün hastalıklardan değil de deri hastalıklarından seçilmiş olması ilginç; sanki deri sorusu gibi sorulmuş.

Dermatitis herpetiformis, çölyak hastalığa eşlik eden bir kaşıntılı büllöz deri hastalığıdır.

Aktinik keratoz deride skuamöz hücreli karsinom için öncü bir lezyon, seboreik dermatit, sık görülen bir deri hastalığı olup kas güçsüzlüğü yapmaz ve malignitelere değil AIDS olgularına eşlik etmesi beklenir.

Dermataofibrom ise deri altı yerleşimli benign bir tümör, olayla ilgisiz.

İskelet-kas sisteminde paraneoplastik olarak görülen nadir hastalıklardan en önemlisi dermatomiyozittir. Spot özelllikleri bilmemiz gerekir.

Göz kapaklarında mor döküntüler **(heliotropik diskolorasyon),** proksimal kas güçsüzlüğü, malignitelere eşlik edebilme özelliği ile **dermatomiyozit** soruda iyi tanımlanmış.

Dermatomiyozit:

- **Deri ve iskelet kasının** tutmasıyla karakterizedir.
- **Malignitelerle birlikteliği vardır** (sıklıkla bronş ve meme kaneri). Çocukları ve erişkinleri etkiler.
- Klasik deri döküntüsü, periorbital ödem ile üst göz kapaklarında **leylak rengi veya pembemsi-kırmızı** tarzındadır.
- El eklemleri, dirsek ve dizde kabarık kırmızı erüpsionlar **(Gottron lezyonları)** sıklıkla görülür.
- Kas güçsüzlüğü, yavaş başlar ve tipik olarak proksimal kas gruplarını ve bilateral simetrik olarak etkiler.
- 1/3 olguda orofarengeal-özofageal kas tutulumu sonucu disfaji gelişir.
- Ekstramusküler tutulumları, interstisyel akciğer hastalığı, vaskülit ve miyokardittir.
- Patogenezde kaslardaki küçük arteriyoller ve arterlerin endoteline karşı otoantikorlar vardır.
- **Perifasiküler atrofi tanı koydurur. Küçük damar çevresinde ve perimisyumda inflamasyon (+).**
- Anti-Mi2, **Anti-Jo1** ve Anti-P155/P140 antikorları tespit edilir.

Dermatitis herpetiformis, Çölyak hastalığa eşlik eden bir kaşıntılı büllöz deri hastalığıdır.

Aktinik keratoz, deride skuamöz hücreli karsinom için öncü olan premalign deri hastalığıdır.

Seboreik dermatit, sebase glandların sık olduğu kafa derisi, alın, retroaurikular bölge, nazolabial sulkus ve presternal bölgeyi tutar. Yağlı zemin üzerinde eritemli-skuamlı makul ve papüller görülür

Dermataofibrom ise deri altı yerleşimli benign bir tümördür.

Miyastenia gravis, postsinaptik asetil kolin reseptörlerine karşı antikor saldırısı ile gelişen bir otoimmün hastalıktır. Hastada kas güçsüzlüğü görülse de cilt bulgusu ve anti-Jo1 görülmez.

Eaton-Lambert miyastenik sendromu, presinaptik kalsiyum kanallarına karşı gelişen antikorlarla karakterizedir. Hastada kas güçsüzlüğü görülse de cilt bulgusu ve anti-Jo1 görülmez.

Miyotonik distrofi, OD geçen, CTG tekrarı ile karakterize bir hastalıktır. Hastada kas güçsüzlüğü ve tipik yüz görünümü olsa da bu sendrom otoimmün değil, herediterdir.

Limd girdle distrofi, sarkoglikan protein kompleksinin bozuk olduğu bir hastalıktır. OD ve OR geçen formları vardır.

2. **İç organ kanserlerine eşlik edebilen, proksimal kas gruplarını ve deriyi tutabilen hastalık aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 89)

   A) PAN **B)** SLE
   C) Sistemik skleroz **D)** Romatoid artrit
   E) Dermatomyozitis

Doğru cevap: E

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Dermatomiyozit, paraneoplastik olarak iç organ kanserlerine eşlik edebilir.

PAN, SLE, sistemik skleroz, romatoid artrit gibi hastalıkların böyle bir özelliği yoktur.

İnflamatuvar Miyopatiler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Perifasiküler atrofinin tanı koydurucu olduğu hastalık...**dermatomiyozit
2. **İnklüzyon body miyozitinde görülen antikor...**cN1A
3. **Amiloid birikimi ve rimmed vakuol ile karakterize kas hastalığı....** İnklüzyon body miyoziti

NÖROMUSKÜLER KAVŞAĞIN ANTİKOR ARACILI HASTALIKLARI

1. Kırk beş yaşındaki kadın hasta genellikle öğleden sonra göz kaslarında başlayan ve giderek artan kas güçsüzlüğü şikayetiyle başvuruyor. Çizgili kas biyopsisi normal olarak saptanıyor. Hastaya verilen antikolinesteraz ilaçların geçici de olsa şikayetleri azalttığı görülüyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2014 Orijinal)

A) Miyastenia gravis
B) Denervasyon atrofisi
C) Mitokondriyal miyopati
D) Musküler distrofi
E) Dermatomiyozit

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Sinir-kas ileti kavşağında asetil kolin reseptörlerine yönelik antikorların varlığı sonucunda oluşan hastalık aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2014 BENZERİ)
>
> A) Miyastenia gravis — B) İnklüzyon body miyoziti
> C) Polimiyozit — D) Dermatomiyozit
> E) Miyotonik distrofi
>
> ***Doğru cevap: A***

TUS'un en kolay ve en çok sorulan sorularından biri Miyastenia gravis'tir. Soruların tamamı kolay, net ve piyango gibidir.

Miyastenia gravis:

- En sık **40 yaş** altı kadınlarda saptanır.
- Patogenezde **post sinaptik kas-spesifik reseptör tirozin kinaza** (sarkolemmal protein) karşı antikorlar saptanır.
- Olgularda **timoma ya da timik hiperplaziler** (en sık) izlenir.
- Elektrofizyolojik çalışmada tekrarlayan stimuluslarla kas cevabında azalma karakteristiktir.
- Sıklıkla diğer otoimmün hastalıklarla birlikte bulunur.

Klinik tablo:

- **Kas güçsüzlüğüdür.** Genellikle **günün ilerleyen saatlerinde artan kas güçsüzlüğü** ve kaslarda düzensiz kontraksiyonlar izlenir.
- En sık etkilenen bölge **göz kapağı kaslarıdır.** 2.sırada okülomotor kaslar ve yüz kasları yer alır.
- Klinikte göz kapağında düşme **(pitoz) ve çift görme** tipiktir. Çiğneme ve başı tutma bozulur. Konuşma nazal karakterdedir. Yavaşça progresyonla diğer vücut kaslarını etkiler.
- Timus patolojisine sekonder olgular, timektomi sonrası düzelir. Plazmaferez uygulanabilir.

Denervasyon atrofisi: İnnervasyon eksikliğinde görülür. Panfasiküler atrofi izlenir.

Mitokondriyal miyopati: Göz kapağı düşüklüğü ve göz hareketlerinde kısıtlılık yapabilir. Kas biyopsisinde "ragged-red" lifleri gözlenir. Maternal kalıtımla geçer.

Musküler distrofi: Birçok çeşidi vardır Genellikle biyopside nükleer internalizasyonda artış, psödohipertrofi vardır.

Dermatomiyozit: Proksimal kas gruplarını simetrik tutan, perifasiküler atrofinin tanı koydurucu olduğu, küçük damar çevresinde infiltrasyon ve perimisyal dokuda infiltrasyon ile karakterize bir hastalıktır. Ayrıca deride heliotrop rush ve iç organ maligniteleri eşlik edebilir.

İnklüzyon body miyoziti: Yaşlılarda görülen ve kas gruplarını asimetrik ve distal olarak tutan bir miyopatidir. Hasar CD 8 (+) hücrelerle olur.

Polimiyozit: Kas tutulumu dermatomiyozite benzese de çocuklarda görülmez, deri tutulumu yoktur ve malignitelere sıklıkla eşlik etmez. Anti Jo-1 antikorları pozitiftir.

Dermatomiyozit: Deri ve çizgili kas tutulumu ile karakterize, sıklıkla bir malign tümöre eşlik eden, proksimal kas gruplarını bilateral ve simetrik olarak tutan, Anti Jo-1 pozitif olan sendromdur.

Miyotonik distrofi: OD geçişli, DNA'da CTG tekrarı ile karakterize, kas güçsüzlüğü, yüz kaslarında atrofiye sekonder atipik yüz görünümü, katarakt ve frontal kellik görülen bir sendromdur.

2. Timomalar sıklıkla aşağıdakilerden hangisi ile birlikte bulunur? (Eylül 97)

A) Myastenia Gravis
B) Diabetes Mellitus
C) Multiple Skleroz
D) Von Recklinghausen hastalığı
E) Myositis ossifikans

Doğru cevap: A

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Myastenia Gravis'li hastaların 2/3'ünde timus hiperplazisi, % 10-15'inde timoma mevcuttur. Timomalı hastaların % 50'sinde Myastenia gravis görülür.

Myastenia gravis timoma ile birlikte olduğunda hastalık genellikle ağırdır ve Tip 1 olarak sınıflandırılır. Asetilkolin reseptör antikoru düzeyi yüksektir.

Diğer şıklarda verilen hastalıkların timoma ile birliktelikleri yoktur.

3. Aşağıdaki hastalıklardan hangisi post-sinaptik asetil kolin reseptörlerine karşı antikor gelişimi ile karakterizedir? (Nisan 2004)

A) Konjenital miyasteni — **B)** Miyotonik distrofi
C) Dermatomyozit — **D)** Myastenia gravis
E) Miyozitis ossifikans

Doğru cevap: D

Soruda myastenia gravesin patofizyolojisi bilmeniz isteniyor!!!

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Konjenital miyasteni, OR geçer. Presinaptik, sinaptik veya postsinaptik proteinleri kodlayan genlerde mutasyonlar mevcuttur. Otoimmün değildir.

Miyotonik distrofi, OD geçer. DNA'da CTG tekrarı vardır.

Dermatomiyozit, proksimal kas gruplarını simetrik tutan, perifasiküler atrofinin tanı koydurucu olduğu, küçük damar çevresinde infiltrasyon ve perimisyal dokuda infiltrasyon ile karakterize bir hastalıktır. Ayrıca deride heliotrop rush ve iç organ maligniteleri eşlik edebilir.

Miyozitis ossifikans, metaplastik kemik varlığı ve diğer fibroblastik proliferasyonlardan ayrılır. Atletik adölesan veya gençte **travmayı takiben** oluşur. **Lezyon proksimal ekstremite kasları ve subkutiste ortaya çıkar.**

Eaton Lambert sendromu:

- **Akciğerin nöroendokrin kanserlerinde görülen paraneoplastik sendromdur.**
- **Presinaptik kalsiyum** kanallarına karşı antikor vardır.
- Nöromusküler iletide bozukluk sonucu özellikle **simetrik proksimal kas güçsüzlüğü** ile karakterizedir.
- Myastenia gravis'ten anti-kolin esterazlara yanıt vermemesi, sinir stimülasyonlarında artış yanıtının olması ile ayrılır.

PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI

1. **Klinik olarak proksimal kaslarda asendan paralizi ile seyreden Guillain-Barré sendromunda aşağıdaki morfolojik bulgulardan hangisi gözlenir?** (Eylül 2006)

A) Periferik sinirlerde inflamasyon ve demiyelinizasyon
B) Transsinaptik dejenerasyon ve atrofi
C) Spinal kordda yaygın vakuolar dejenerasyon
D) Küçük damarlarda yaygın mikrotrombüsler
E) Kaslarda segmental nekroz

Doğru cevap: A

Periferik sinir sistemi hastalıklarından en çok sorulan konu Guillain-Barre sendromudur. Kısa bir konu olduğu için önemli spot bilgilerini bilmemiz gerekir.

Segmental demiyelinizasyon:

Akson rölatif olarak korunmuştur ve primer hasar miyelin kılıftadır. **Lökodistrofiler** ve **Guillain-Barre sendromu (Akut inflamatuvar demiyelinizan nöropati)** bu grubun önemli örnekleridir.

Guillain-Barré sendromun

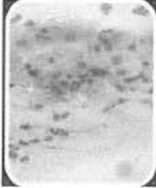
Periferik nöropatiler içinde yaşamı tehdit eden **en sık** tiptir. Etyoloji bilinmiyor. Öncesinde **viral** ya da **mikoplazma, C. jejuni** infeksiyonları olabilir. Hastalarda hızla progresyon gösteren, motor güçsüzlük söz konusudur **(Asendan paralizi).** Solunum kaslarındaki yetmezlik sonucu ölümle sonlanabilir.

Periferik sinirlerde inflamasyon ve segmental demiyelinizasyon izlenir

BOS'ta albuminositolojik dissosiyasyon izlenir

Periferik nöropatilerin kliniği:

- Yavaş gelişen, distal baş langıçlı simetrik duyu kaybı (sıklıkla eldiven ve çorap tarzı).
- Motor defisit (eğer varsa) güçsüzlük bulgusu ile başlar.
- Derin tendon refleksleri azalmış ya da yoktur.
- Otonom sinir sisteminin tutulmasının sık bulguları postüral hipotansiyon ve kabızlıktır.
- Bazı olgularda (özellikle vaskülitlerde) asimetrik nörolojik defisit gelişebilir (mononöropati multipleks).



DERİ HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

PİGMENTASYON HASTALIKLARI VE MELANOSİTLER

1. **Aşağıdaki pigment hastalıklarının hangisinde, lokal pigment kaybı ayırt edici bir özelliktir?** (Eylül 2004)

A) Çil
B) Vitiligo
C) Albinizm
D) Melasma
E) Lentigo

Doğru cevap: B

Derinin pigmentasyon bozuklukları ile ilgili hastalıkların terminolojilerini mutlaka bilmemiz gerekir.

Azalan melanin pigmentasyonu, albinizm ve vitiligoda görülür.

Vitiligo, sık rastlanan bir hastalıktır, deride **pigment içermeyen** iyi sınırlı maküller'in görülmesidir. Sıklıkla koyu renkli ırklarda izlenir. Sıklıkla tuttuğu yer; bilekler, aksilla, peroral, periorbital ve anogenital bölgelerdir. Histolojik bulgu **melanositlerde kayıptır.**

Ephelis (Çil), çocukluk çağında sık izlenen pigmente lezyonlardır. 1 - 10 mm çaplı, güneşe maruz kaldıktan sonra oluşan, **kışları solup, yazları tekrarlayan** bir lezyondur. Histolojik olarak normal melanosit sayısı, fakat bazal tabakada artmış melanin saptanır.

Melasma, maske benzeri fasiyel hiperpigmentasyon, gebelik gibi **hiperöstrojenik** kişilerde izlenir. Güneş ışığı pigmentasyon belirginleştirir. Doğum sonrası genellikle solarlar.

Lentigo, deri ve mukozal membranlarda, sık rastlana benign **hiperpigmente maküller** (5 - 10 mm çaplı) dir. Çil'in aksine **güneşe maruz kalınca koyulaşmaz.** Histolojik olarak melanosit hiperplazisi ve buna uyan linear bazal hiperpigmentasyon ve sıklıkla retelerde incelme ve uzama izlenir. Güneş etkisiyle oluşursa **solar lentigo,** genç erkekte tek taraflı omuzda hipertrikosis ile beraberse **Becker nevüs**, gastrointestinal poliplerle bir arada ise **Peutz Jeghers sendromu**, bunların dışında görülen küçük lezyonlar ise **lentigo simpleks** adı verilir.

Pigmentasyon Hastalıkları ve Melanositler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Güneşte koyulaşan, melanin artışı ile karakterize olan deri lezyonu**...Çil (Ephelis)
2. **Gebelik maskesi olarak isimlendirilen pigmentasyon hastalığı**...Melasma
3. **Güneşte koyulaşmayan, melanosit hiperplazisi ile karakterize deri lezyonu**...Lentigo

MELANOSİTİK NEVÜS, MELANOSIT HASTALIKLARI

1. **Orta yaşın üzerinde kişilerde güneş gören yüz derisinde aşağıdakilerden hangisi diğerlerine göre <u>en fazla</u> görülür?** (Eylül 2002)

A) Melanositik nevüs
B) Sebase adenom
C) Epidermoid karsinom
D) Bazal hücreli kanser
E) Displastik nevüs

Doğru cevap: A

Melanositik nevüs (nevüs, ben) epidermisteki benign melanosit proliferasyonunun oluşturduğu deri lezyonudur. Toplumda **(yaşla artan oranda)** sıklıkla görülür.

Sebase adenom, cilt altına yerleşen benign bir tümördür.

Epidermoid karsinom, yaşlılarda, sıklıkla güneş gören yerlerde görülen malign bir deri tümörüdür.

Bazal hücreli kanser en sık görülen deri malignitesidir. **Prognozu en iyi** olan deri kanseri **bazal hücreli kanser** olup metastazı çok nadirdir.

Displastik nevüs, yüksek oranda malign melanoma dönüşme riski olan, Clark nevüsü olarak tanımlanan bir nevüs tipidir.

- Nevüs hücreleri melanositlerdir.
- Konjenital Dev Nevüs ve Displastik Nevüs (Clark Nevüsü) malign melanoma dönüşebilir.
- **Blue nevüs:** Görünümü melanomla karışır
- **Spindl (epiteloid) nevüs:** Hemanjiyoma benzer. Çocuklarda sıktır.
- **Halo nevüs:** Nevüs hücreleri çevresinde lenfosit infiltrasyonu vardır.
- Bazal hücreli karsinom en sık nazolabial sulkusta yerleşir.
- **Syringoma:** Ekrin bezlerin tümörüdür
- **Sylindroma:** Apokrin bezlerin tümörüdür.
- **Trichoepithelioma:** Kıl folikülünden köken alan tümördür.

2. **Aşağıdakilerden hangisinde malign melanom gelişme riski en yüksektir?** (Eylül 2005)

A) Dev konjenital nevus
B) Mavi nevus
C) Spitz nevus
D) Pigmentli iğ hücreli nevüs
E) Halo nevus

Doğru cevap: A

Melanositik nevüslerin klinik özelliklerini bilmek gerekir.

Malign melanoma gelişiminde en iyi bilinen risk faktörü; **güneş ışığıdır.** Diğer faktörler genetik yatkınlık, displastik nevüs varlığı, kseroderma pigmentozum, dev konjenital nevüs, immünsüpresyon, ve bazı karsinojenlerdir.

Nevoselüler nevüslerin nadir varyantları:

- **Konjenital nevüsler** genellikle **kompaunt** tipte olup, deri ekleri, damarlar ve sinir duvarında yuvalanma gösterme eğilimindedir. **Doğumda bulunur,** büyük boy olanlarında **melanom** gelişme riski vardır.
- **Blue nevüs** yuvalanma göstermeyen, derinde ve fibrözis ile bir arada bulunan, ileri derecede pigmente hücrelerden oluşur. Mavi - siyah olarak görülür ve klinikte **malign melanom ile karışır.**
- **Spitz nevüs** epiteloid ya da spindle nevüs, büyük atipik hücrelerden oluşur, sıklıkla çocuklarda bulunur, tanısı zordur, klinikte **hemanjiyomlar** ile karışır.
- **Halo nevüs** (nevüs hücreleri lenfosit infiltrasyonu ile çevrilidir, kazanılmış nevüslerdir)
- **Displastik nevüsler, Clark nevüs** olarakta bilinirler. Sporadik ya da ailevi olabilirler. Herediter form otozomal dominanttır, multipl nevüsler bulunur ve malign melanom gelişme olasılığı (yaşam boyunca) **% 100'dür.**

3. **Aşağıdaki nevuslardan hangisinde dermal fibrozis yanı sıra dentritik ve yuvalanma oluşturmayan melanositlerin infiltrasyonu vardır?** (Eylül 2012)

A) Bileşke nevus
B) Mavi nevus
C) Spitz nevus
D) Halo nevus
E) Displastik nevus

Doğru cevap: B

Sorunun amacı nevüslerin histopatolojisi hakkındaki bilginizi ölçmektir.

2. sorunun açıklamasına bakınız.

"Melanositik Nevüs Tipleri ve Klinik- Patolojik Özellikleri" başlıklı tabloya bakınız.

Melanositik Nevüs, Melanosit Hastalıkları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Malignleşme riski olan nevüsler**...Displastik nevüs, büyük konjenital nevüs
2. **Derin dermal, adneksler, sinirler ve damar çevresine yerleşebilen nevüs**....konjenital nevüs
3. **Lenfosit infiltrasyonunun görüldüğü nevüs**...Halo nevüs
4. **Hemanjiyomla karışan nevüs**...Spitz nevus
5. **Displastik nevüsün özellikleri**....Displazi içermelerine rağmen sıklıkla malignleşmezler. OD geçen ailevi formları sıklıkla malignleşirken sporadik formlarında malignite ihtimali çok azdır.

Melanositik Nevüs Tipleri ve Klinik- Patolojik Özellikleri

Nevüs tipi	Diagnostik Arkitektürel yapı	Diagnostik Sitolojik özellik	Klinik Önemi
Bileşik (Compaund) Nevus	Dermis ve dermoepidermal bileşkede infiltrasyon	Yuvalar oluşturan melanositler	Melanom gelişme riski yoktur.
Displastik Nevüs	Epidermis içerisinde melanosit yuvaları	Sitolojik olarak atipik hücreler	**Melanom prokürsörüdür**
Blue Nevüs	Dermiste yuva yapmayan infiltrasyon ve fibrozis	Yoğun pigmentli **dendritik melanositler**	Menlonom görünümlü mavi-siyah nodül
Spindel ve Epiteloid Hücreli Nevüs (Spitz Nevus)	Fasiküler (demetler şeklinde) büyüme	Geniş, şişkin pembe - mavi sitoplazmalı hücreler; iğsi hücreler	Çocuklarda sıktır. Hemanjiom'a benzer pembe nodül yapar
Halo Nevüs	Nevus hücrelerinin çevresinde lenfositik infiltrasyon bulunur	Diğer edinsel nevüsler gibi	Melanositlere karşı konak immün cevabı gelişmiştir

MALİGN MELANOM

1. **Malign melanom hangi organda primer olarak yerleşmez?** (Eylül 89)

A) Meninksler
B) Karaciğer
C) Deri
D) Vajen
E) Göz

Doğru cevap: B

Malign melanomun tüm özellikleri önemlidir. Öncelikle de en sık görüldüğü yer ve prognozu etkileyen faktörler TUS'ta en çok sorulan özelliğidir.

Malign melanom, en sık deride oluşur, ancak seyrek de olsa oral kavite, anüs, özefagus, vajina, meninksler ve konjonktiva ile retinada primer olarak bulunabilir. Karaciğere primer olarak yerleşmez.

2. **Aşağıdaki lokalizasyonların hangisinde, malign melanom gelişme olasılığı en düşüktür?** (Nisan 2006)

A) Oral mukoza
B) Meninksler
C) Anogenital mukoza
D) Mesane
E) Göz

Doğru cevap: D

Malign melanomun tüm özellikleri önemlidir. Öncelikle de en sık görüldüğü yer ve prognozu etkileyen faktörler TUS'ta en çok sorulan özelliğidir.

Malign Melanom

Tümör çoğunlukla deride görülse de, nadiren **oral** ve **anogenital mukoza, özofagus, meninksler** ve **gözde** de izlenebilir.

Malign melanoma gelişiminde en iyi bilinen risk faktörü; **güneş ışığıdır.** Diğer faktörler genetik yatkınlık, **displastik nevüs varlığı, kseroderma pigmentozum, dev konjenital nevüs**, immünsüpresyon, ve bazı karsinojenlerdir.

En önemli genetik mekanizmalar:

- **Hücre siklusu kontrol genleri mutasyonları:** CDKN2A
- **Pro-growth sinyal yolları mutasyonları:** RAS ve PI3K/AKT, BRAF
- **Telomeraz aktive edici mutasyonlar:** TERT

En önemli klinik bulgu pigmente lezyondaki **renk değişimidir**.

Şu beş klinik bulgu uyarıcı olmalıdır:

1. **A**simetri,
2. Düzensiz sınırlar (**b**order)
3. Değişik renk (**c**olor)
4. Artan çap (**d**iameter)
5. Zamanla hızlı değişim (**e**volution) = ABCDE

Malign melanomların gelişiminde **radial ve vertikal** olmak üzere iki ayrı büyüme biçimi vardır. Lezyon başlangıçta radial büyüme fazındadır, melanom hücreleri epidermis içinde horizontal olarak ilerlerler, bu uzun bir periyottur ve melanom hücreleri bu aşamada **metastaz oluşturma yeteneğinde değillerdir.** Bu tabloya en iyi örnek **lentigo malignadır.** Bir süre sonra melanom vertikal büyüme periyoduna geçer. Bu periyotta hızla metastaz yapar. Metastaz ön planda bölgesel lenf nodlarına fakat hemen sonra karaciğer, akciğer, beyin başta olmak üzere tüm vücuda gerçekleşir.

Melanom hücreleri **iri nükleolus, pleomorfik nüve ile karakterize olup, kötü biçimlenmiş yuvalanmalar ve derine indikçe matürasyonun bulunmaması** ile tanınır.

Prognoz vertikal büyüme kriterlerine (Breslow kalınlığı, Clark'ın invazyon derecelemesi) bağlıdır.

- Clark'ın invazyon derecelemesi
  - **Düzey I:** Lezyonun sadece epidermisde olması
  - **Düzey II:** Lezyonun papillar dermise girmesi
  - **Düzey III:** Papillar dermisin lezyon ile tamamen dolması
  - **Düzey IV:** Lezyonun retiküler dermise girmesi
  - **Düzey V:** Subkutanöz yağ dokuya girmesidir

Melanomda **iyi prognoz** kriterleri: **Tümörün ince olması, radiyal büyüme paternde bulunuşu, stage 1 - 2,** ekstremite yerleşimi, üzerinde ülser olmaması, regresyon bulguları ve satellitlerin bulunmaması, vasküler ve lenfatik invazyonun olmayışı, mitozun düşük oluşudur.

Malign melanomun tipleri çok sık sorulmaktadır.

- **En sık** görülen malign melanom tipi **yüzeyel yayılan malign melanom**
- **En iyi prognozlu** malign melanom tipi **lentigo malign melanom**
- **En kötü prognozlu** malign melanom tipi **nodüler malign melanom**
- Zencide **el içi** ve **ayak tabanında** görülen malign melanom tipi **akral lentiginöz malign melanomdur.**

3. **Aşağıdaki makroskobik görünümlerden hangisi derinin malign melanomu için en yüksek riski taşır?** (Eylül 2013 Orijinal)

A) Simetrik, tek renkli, düzenli konturlu
B) Asimetrik, tek renkli, düzensiz konturlu
C) Simetrik, renksiz, düzenli konturlu
D) Simetrik, tek renkli, düzensiz konturlu
E) Asimetrik, çeşitli renkli, düzensiz konturlu

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki nevüslerin hangisinden malignite gelişme ihtimali daha fazladır? (Eylül 2013 BENZERİ)

A) Tek pigmentli nevüs
B) Ülsere olmayan nevüs
C) Hiperemik olmayan nevüs
D) Sınırları düzenli pigmente lezyonlar
E) Sınırları düzensiz, simetrik olmayan, düzensiz konturlu pigmente lezyonlar

Doğru cevap: E

Malign melanom özellikleri üzerine hazırlanmış detay sorular.

Malign melanom tanısında dikkat edilmesi gereken 5 görünüm mevcuttur.

- Önceden varolan nevüste büyüme
- Kaşıntı ve ağrı
- Yeni pigmente lezyon gelişimi
- Sınırları düzensiz pigmente lezyon
- Renk farklılıkları içeren lezyon

Bu görünümler melanom tanısında dikkat edilmesi gereken görünümlerdir.

4. **Deri melanomunda primer tümöre ilişkin en önemli prognostik gösterge aşağıdakilerden hangisidir?** (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Tümör boyutu **B)** Mitoz sayısı
C) Tümör kalınlığı **D)** Lenfositik infiltrasyon
E) Vasküler invazyon

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Malign melanomların evrelemesinde Clark evrelemesi kullanılmaktadır. Bu evrelemede, tümör evresini belirleyen komponent aşağıdakilerden hangisidir? (Ağustos 2017 BENZERİ)

A) Tümörün çapı B) İnvazyon derinliği
C) Pleomorfizm D) Nükleus büyüklüğü
E) Nükleolus büyüklüğü

Doğru cevap: B

Deri melanomlarında vertikal yayılım en önemli prognoz kriteridir. Sadece üveal melanomlarda transvers yayılım daha önemlidir.

Malign melanomlarda evrelemede Clark ve Breslow evrelemeleri kullanılır. Her ikisinde de vertikal yayılım arttıkça evre ilerlemektedir.

Clark Evrelemesi

Clark'ın invazyon derecelemesi

- **Düzey I:** Lezyonun sadece epidermisde olması
- **Düzey II:** Lezyonun papillar dermise girmesi
- **Düzey III:** Papiller dermisin lezyon ile tamamen dolması
- **Düzey IV:** Lezyonun retiküler dermise girmesi
- **Düzey V:** Subkutanöz yağ dokuya girmesidir

Breslow evrelemesinde ise tümörün invazyonu milimekrik olarak hesaplanır.

2. sorunun açıklamasına bakınız

5. **Aşağıdakilerden hangisi malign melanomda prognoz kriteri olarak kullanılır?** (Eylül 92)

A) Vertikal yayılım **B)** Radial yayılım
C) Ülserasyon **D)** Mitoz sayısı
E) Pleomorfizm göstermesi

Doğru cevap: A

2. sorunun açıklamasına bakınız.

6. **Aşağıdakilerden hangisi malign melanom'da prognoz ve tedavi biçimi etkileyen en önemli parametredir?** (Eylül 2003)

A) Pigmentasyonun derecesi
B) Tümörün derinliği
C) Pleomorfizmin derecesi
D) İnflamasyonun miktarı
E) Tümörün damarlanması

Doğru cevap: B

2. sorunun açıklamasına bakınız.

7. **Malign melanomun biyolojik davranışını belirlemede aşağıdaki histolojik parametrelerden hangisi en önemlidir?** (Eylül 2004)

A) Tümör hücrelerinin melanin içeriği
B) Vertikal büyüme fazının boyutu
C) Yüzeyel ülserasyon
D) Horizontal büyüme fazının boyutu
E) Lenfosit infiltrasyonun yoğunluğu

Doğru cevap: B

2. sorunun açıklamasına bakınız

8. **Malign melanomda prognozu belirleyen en önemli kriter aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 96)

A) Ülserasyonun var olup olmadığı
B) Lezyonun anatomik lokalizasyonu
C) Lezyonun derinliği
D) Tümör hücre pleomorfizmi
E) Bir büyük büyültme alanına düşen mitoz sayısı

Doğru cevap: C

2. sorunun açıklamasına bakınız.

9. **Aşağıdakilerden hangisi, uveal malign melanomun prognostik parametrelerinden biri değildir?** (Nisan 2013)

A) Tümör hücre tipi
B) Proliferatif indeks
C) Melanin miktarı
D) Monozomi 3
E) Tümörün lateral boyutu

Doğru cevap: C

Soru zor gibi görünen ama şıklarda cevabı sırıtan bir soru!

Melanin miktarının prognoz ile alakası yoktur.

Üveal melanomlarda kötü prognoz kriterleri: Silier cisim ve koroid yerleşimi, tümörün çapı (Kutanöz melanomlarda invazyon derinliği önemli), hücre tipi (epiteloid hücre içerenler iğsi hücre içerenlerden daha kötü), proliferatif indeks, ekstraoküler yayılım, monozomi 3 ve trizomi 8'dir.

Malign Melanom İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Malign melanomda nodüler yapı oluşmasının önemi**... vertikal yayılımın başladığını gösterir.
2. **Etyolojisinde güneş ışığının yer almadığı malign melanom**... Akral lentiginöz malign melanom
3. **Malign melanomda iyi prognoz kriterleri**... Tümörün ince olması, radiyal büyüme paternde bulunuşu, stage1 - 2, ekstremite yerleşimi, üzerinde ülser olmaması, regresyon bulguları ve satellitlerin bulunmaması,vasküler ve lenfatik invazyonun olmayışı, mitozun az olması,lenfosit infiltrasyonunun görülmesi
4. **Breslow evrelemesinde tümör çapı nereden ölçülür**... Str.granülosumdan tümörün en derin yerine kadar
5. **İntraoküler melanomlar en sık nereden köken alır**... üvea
6. **Erişkinlerin en sık primer intraoküler malignitesi**... üveal melanom
7. **Üveal melanomların hematojen olarak ilk metastaz yaptığı yer**... karaciğer

BENİGN EPİTELYAL TÜMÖRLER

1. Yetmiş yaşında bir erkek hasta tüm vücutta yaygın kahverengi kabarıklıklar, biyopside epidermiste kalınlaşma ve keratin kistleri görülüyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2005)

A) Nevoselüler nevus
B) Pigmentli bazoselüler karsinom
C) Malign melanom
D) Melanozis
E) Seboreik keratoz

Doğru cevap: E

Derinin yegane benign tümörü olarak sık sık karşılaştığımız seboreik keratoz, tanımı, histolojik özelliği ve bazen paraneoplastik bulgu olabilmesi nedeniyle çok önemlidir.

Seboreik keratoz: Sıklıkla orta ve ileri yaş tümörleridir. Özellikle gövdede sıklıkla görülürler. Birkaç milimetreden, santimetreye değişebilen **yuvarlak, yassı plaklardır**. Koyu kahve - renkte ve granüler görünümdedir. Rengi nedeni ile melanomlarla karışırlar.

Keratin dolu kistler, hiperkeratoz ve bazal hücrelerde artışla karakterizedir.

Tedavileri eksizyondur. Yassı epitel hücreli karsinoma progresyon azda olsa olasıdır.

Eğer yüzlercesi birden gelişirse, paraneoplastik sendrom tipinde bir reaksiyonu düşündürür **(Leser - Trelat bulgusu).** Bu tabloda **TGF-alfa** tümör hücreleri tarafından üretilir ve seboreik keratozda artmaya neden olur. Bu sendrom özellikle **GİS kanserlerinde** sıktır.

Eğer yüzde, çok sayıda ve koyu renkte ise **"dermatosis papulosa nigra"** adı verilir. Koyu kahve-renkte olabilirler ve bu açıdan melanomlarla karışırlar. FGFR-3 mutasyonu olguların çoğunda saptanmaktadır.

2. **Leser-Trelat bulgusunda aşağıdakilerden hangisinin ani ve aşırı düzeyde artışı söz konusudur?** (Nisan 2015 Orijinal)

A) Skuamöz papillom **B)** Seboreik keratoz
C) Solar lentigo **D)** Displastik nevus
E) Aktinik keratoz

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisinin deride hızla çoğalması iç organ tümörlerini araştırmayı gerektirir? (Nisan 2015 BENZERİ)

A) Lentigo B) Seboreik keratoz
C) Vitiligo D) Keratoakantoma
E) Spitz nevüs

Doğru Cevap: B

Önemli bir paraneoplastik bulguyu sorgulayan bir soru.

Seboreik keratozun aniden ve aşırı bir şekilde görülmesi (**Laser- Trellat bulgusu**) özellikle GIS kanserlerine eşlik eden bir paraneoplastik cilt bulgusudur.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Skuamöz papillom, human papilloma virüs enfeksiyonu nedeniyle ortaya çıkan bir lezyondur.

Solar lentigo, güneşe maruz kalan el dorsali, yüz, omuzlar gibi yerlerde özellikle kızıl saçlılar ve açık tenlilerde gelişir. İrregüler kenarlı, benign, kalıcı kahverengi maküler lezyonlardır. Kış aylarında gerileme göstermez, aynı tarz klinik görünüm veren **efelid (çil)**'den en önemli farkı budur.

Displastik nevüs (Clark nevüsü), sporadik ya da ailesel olarak görülebilir. Herediter form otozomal dominant geçişlidir ve yaşam boyu malign melanom görülme riski %100'dür.

Aktinik keratoz, kahve-kırmızı renkli, yüzeyi zımpara kağıdı gibi pürtüklü, vücudun güneş gören yerlerinde görülen, bazal epidermis tabakasında sitolojik atipi ile karakterize premalign deri lezyonlarıdır.

Lentigo, deri ve mukozal membranlarda, sık rastlana benign **hiperpigmente maküllerdir.**

Vitiligo, sık rastlanan bir hastalıktır, deride **pigment içermeyen** iyi sınırlı maküller'in görülmesidir.

Keratoakantom, keratin ile dolu, krater görünümünde ve dışarıdan bakıldığında kubbe şeklinde olan nodüllerdir.

Spitz nevüs epiteloid ya da spindle nevüs, büyük atipik hücrelerden oluşur, sıklıkla çocuklarda bulunur, tanısı zordur, klinikte **hemanjiyomlar** ile karışır.

Deride görülmesi beklenen paraneoplastik tablolar şunlardır;

Deri'de izlenen paraneoplastik tablolar	
Eritroderma	Mukosis fungoides; Sezary sendromu olarak adlandırılır
Akantozis nigrikans	Tipik olarak derinin katlanma bölgelerinde (aksilla, kasık, boyun gibi) deride kalınlaşma ve hiperpigmentasyon ile karakterize Benign tipi (%80); Sıklıkla çocukluk çağı veya pubertede başlar; en sık obezite ve endokrin hastalıklarla bir arada izlenir (özellikle diabetes mellitus, polikistik over, MEN IIb ve pituiter - pineal tümörler). Malign tipi; Orta-ileri yaşlarda, adenokarsinomlar (özellikle ağır sindirim sistemi adenokarsinomları en sık mide karsinomları) ile bir arada, paraneoplastik sendrom formunda • FGFR3'ün tirozin kinaz reseptöründe aktivasyon arttıran mutasyon nedenlidir.
Palmoplantar hiperkeratoz	Özofagus karsinomları
Leser-Trelat bulgusu	Ağır iç organ malignitelerinde kısa süre içinde oluşan çok sayıda seboreik keratozu tanımlar
Paget Hastalığı	Adenokarsinomda tümöral hücrelerin duktuslar boyunca ilerleyerek deri epidermis içinde bulunmalarını tanımlar
Sweet sendromu	Genitoüriner sistem, meme ve gastrointestinal sistem tümörlerine eşlik edebilir

3. Yetmiş beş yaşındaki kadın hastada yüzde ve frontal bölgede pullanma gösteren, deriden kabarık, koyu kahverengi ve sınırlı görünümlü lezyondan biyopsi yapılıyor. Histopatolojik incelemede; epidermiste kalınlaşma, yüzeye ve dermise doğru gelişmiş, arada küçük keratin kistleri bulunan epidermal keratinositler ve melanin pigmentinde artma görülüyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2015 Orijinal)

A) Keratoakantom **B)** Lentigo maligna
C) Seboreik keratoz **D)** Bazal hücreli karsinom
E) Verruca vulgaris

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Sıklıkla gastrointestinal malign tümörlere eşlik eden, kısa sürede deride artışı Leser-Trelat bulgusu olarak adlandırılan deri tümörü aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2015 BENZERİ)

A) Solar keratoz B) Skuamöz hücreli karsinom
C) Seboreik keratoz D) Lentigo
E) Spitz nevüs

Doğru cevap: C

Daha önce de histopatolojisi ile sorulan seboreik keratoz ile ilgili benzer karakterde bir soru..

Seboreik Keratoz: Sıklıkla orta ve ileri yaşlarda özellikle gövdede ve yüzde yerleşen derinin bazal hücrelerine benzer hücrelerden oluşan lezyon içinde tipik olarak keratin kistleri barındıran benign bir tümödür.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Keratoakantom: Bazı otörlerce iyi diferansiye skumöz hücreli kanser kabul edilen tümör skuamöz hücreli kanserden daha hızlı büyüme, bazen daha fazla atipi hatta daha fazla mitoz içerebilmesine rağmen invazyonun yokluğu ve sonra genellikle kendiliğinden gerilemesiyle ayrılır.

Lentigo maligna: Daha çok radyal büyüme paterni nedeniyle daha çok erken evrede tanı aldığından en iyi prognozlu malanom alt tipidir. Daha çok açık renkli insanlarda izlenir.

Klinikte keratin ile dolu, krater görünümü ve **"glassy" (buzlu cam)** tipinde hücreler izlenir.

Bazal hücreli karsinom: En sık görülen deri kanseridir. İnsanın en sık invaziv kanseridir. Tümörün en periferinde dizilen hücrelerin palizatlaşan dizilimi tipiktir.

Verruca vulgaris: HPV tip 6 ve 11 ile gelişen skuamoz hücrelerin parmaksı çıkıntılar şeklinde proliferasyonu ile ortaya çıkan deri lezyonudur. Kriyoterapi uygulanır.

Aktinik keratoz, genellikle güneş gören yerlerde ortaya çıkan, epitel atipisi içeren, premalign deri hastalığıdır.

Skuamöz hücreli karsinom, yaşlılarda, sıklıkla güneş gören yerlerde görülen malign bir deri tümörüdür.

Lentigo, deri ve mukozal membranlarda, sık rastlana benign **hiperpigmente maküllerdir.**

Spitz nevüs epiteloid ya da spindle nevüs, büyük atipik hücrelerden oluşur, sıklıkla çocuklarda bulunur, tanısı zordur, klinikte **hemanjiyomlar** ile karışır.

EPİDERMİSİN PREMALİGN ve MALİGN TÜMÖRLERİ

1. **Aşağıdakilerden hangisi premalign bir deri lezyondur?** (Eylül 2007)

   A) Aktinik keratoz
   B) Seboreik keratoz
   C) İntradermal nevüs
   D) Kapiller hemanjiyom
   E) Pemfigus vulgaris

Doğru cevap: A

Derinin yegane premalign lezyonu olan aktinik keratozun birkaç adet spot özelliğini bilmemiz gerekir.

Aktinik keratoz, sıklıkla 1 cm'den küçük, kahverengi - kırmızı renkte, yüzeyi zımpara kağıdını andıracak şekilde pürtüklü ve **sıklıkla derinin güneş gören yerlerinde** ortaya çıkan premalign bir lezyondur. Histolojik olarak erken lezyonlarda bazal epidermis tabakasında **sitolojik atipi** izlenir. Eğer yeterli zaman geçerse tüm aktinik keratozlar deri kanserlerine **(sıklıkla skuamöz karsinom)** dönüşüm gösterirler. Bu nedenle saptandıklarında çıkarılmalıdırlar.

Diğer şıklarda verilen;

Seboreik keratoz, derinin en sık görülen benign lezyonudur.

İntradermal nevüs tamamen dermis içine yuvalanmış benign bir lezyondur.

Hemanjiyomlar çocukların en sık izlenen benign yumuşak doku tümörüdür.

Pemfigus vulgaris ileri yaşlarda derideki desmozomlara karşı otoantikor gelişimiyle karakterize intraepidermal büllü benign bir hastalıktır.

2. **Aktinik keratozun aşağıdaki deri kanserlerinden hangisine dönüşme olasılığı <u>daha fazladır</u>?** (Eylül 2014 Orijinal)

   A) Bazal hücreli karsinom
   B) Yassı epitel hücreli karsinom
   C) Melanom
   D) Merkel hücreli karsinom
   E) Sebaseöz karsinom

Doğru cevap: B

Premalign bir deri lezyonu olan aktinik keratozun klinik seyrini irdeleyen bir soru.

Aktinik keratoz: Özellikle güneş gören yerlerde ortaya çıkan ve takiplerinde **skuamöz hücreli kansere** dönüşen premalign bir deri lezyonudur. Tedavide cerrahi ön olandadır ayrıca **topikal imiquimod** kullanılabilir.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Bazal hücreli kanser: En sık görülen deri kanseridir.

Melanom: Yüksek metastaz oranına sahip malign deri tümörüdür. Konjenital nevüs, displastik nevüsten gelişebilir. **Merkel hücreli karsinom:** Çok agresif derinin nöroendokrin tümörüdür. Etyoljide merkel hücre polyomavirüs vardır.

Sebaseöz karsinom: Meibomian glandlardan köken alır ve nadirdir.

Dermatofibrosarkoma protuberans: Derinin primer fibrosarkomudur. Genellikle lokal agresiftir ve nadiren metastaz yapar.

Lentigo maligna, melanositik bir lezyon olup yaşlıda ve yüzde görülür ancak skuamöz epitel içinde melanosit proliferasyonu ve radial büyüme ile karakterizedir.

Verrüka vulgaris, eksofitik büyüme gösteren, bazal tabaka artışı ve melanin pigment birikimi beklenmeyen papillomatöz lezyonlardır.

İntradermal nevüs tamamen dermis içine yuvalanmış benign bir lezyondur.

Skuamöz hücreli karsinom:

- Bazal hücreli kanserden sonra **2. sık** deri kanseridir.
- **Yaşlı insanlarda, güneş gören** bölgelerden ortaya çıkar.
- **En sık el sırtı,** ön kol, yüz ve boyunda izlenir. İstisna olarak alt bacakta özellikle erkeklerde de görülebilir.
- **Risk Faktörleri:**
  - **Güneş ışığı** (en önemli): Güneş ışığı p53 ve ATM mutasyonu yaparak ve primidin dimerleri oluşturarak skuamöz hücreli kansere neden olur.
  - İmmünsüpresyon (2. sıklıkta)
  - **Aktinik keratoz**
  - Bowen hastalığı
  - Queyrat eritroplakisi
  - Bowenoid papülozis
  - Epidermodisplazi verruciformis: HPV 5 ve 8 içerir, OR geçer, skuamöz hücreli kansere yüksek duyarlılık mevcuttur
  - Endüstriyel karsinojenler (katran ve yağlar gibi)
  - Kronik ülser
  - Osteomiyelit drenajı
  - Eski yanık skarları (Marjolin ülseri)
  - Arsenik
  - İyonize radyasyon (kronik radyodermit)
  - Oral kavitede tütün kullanımı ve çiğnenmesi gibi kronik irritasyon
  - Lökoplaki zemini
  - Buschke-Lowenstein dev kondülomu
  - Kseroderma pigmentozum
- Skuamöz karsinomlarda diferansiyasyon **keratin üretimine** göre yapılır, çok keratin üretiliyorsa iyi diferansiye bir skuamöz karsinomdur.
- İnvaziv olguların çoğu küçük ve rezeke edilebilir boyutta yakalanır ve sadece %5'inde tanıda bölgesel lenf nodu metastazı saptanır. En sık metastaz yeri lenf nodudur.

3. **Aşağıdakilerden hangisi deride lokal olarak daha sık ülserleşme gösterir?** (Eylül 89)

A) Bazal hücreli kanser B) Skuamöz hücreli kanser
C) Küçük hücreli karsinom D) Nöroblastom
E) Adenokarsinom

Doğru cevap: A

Derinin en sık görülen primer malign tümörünün doğal olarak tüm özelliklerini sorarlar.

Bazal hücreli karsinom:

- İnsanlarda **en sık** görülen malign tümördür.
- **Güneş ışığı**, kseroderma pigmentozum ve immünsüpresyon risk faktörleridir.
- Yavaş büyüyen ve **çok nadir metastaz oluşturan** deri karsinomlarıdır. Uzun süre **güneşe maruz kalan** bölgelerde ve açık deri rengine sahip bireylerde sık izlenir.
- Sıklıkla **baş boyunda**; en sık ise nazolabial sulkus üzerinde izlenir.
- Makroskopik olarak tümörün üzerinde subepidermal kan damarlarının dilatasyonu **(telenjiektazi)** tipiktir.
- İleri lezyonlar hemen daima **ülseredir,** bu tablo geçmişte rodent ülser olarak tanımlanmıştır.
- Bazal hücreli karsinomda tümör adalarının **bazaloid hücrelerden** oluşması ve adaların çevresindeki hücrelerde **palizatik dizilim** tipiktir.

Skuamöz hücreli kanser, deride sık görülür ama lokal ülserleşme görülmez. Küçük hücreli karsinom, nöroblastom ve adenokarsinom deride çok nadir görülür.

4. **Özellikle alt göz kapaklarını tutan, genellikle lokal olarak invazyon yapan en olası göz kapağı malignitesi aşağıdakilerden hangisidir?** (Şubat 2018 Orijinal)

A) Bazal hücreli karsinom B) Sebasöz karsinom
C) Uveal melanom D) Nevoselüler nevus
E) Skuamöz hücreli karsinom

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Göz-göz kapağı tümörleri için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) Skuamöz hücreli kanser en sık görülen göz kapağı tömörüdür
B) Sebase gland karsinomu sıklıkla üst göz kapağında görülür ve şalazyonu taklit eder
C) Bazal hücreli kanser alt göz kapağında daha sık görülür ve metastaz yapmaz
D) Üveal melanom erişkinin en sık primer malign göz içi tümörüdür
E) Merkel hücreli kanser sıklıkla üst göz kapağından ortaya çıkar

Doğru cevap: A

Tümörlerin görüldükleri yerler, sıklıkları ve önemli özellikleri hep sorulurlar. Ama çalışılırken göz ve göz kapağı hep unutulur.

3. sorunun açıklamasına bakınız.

Bazal hücreli kanser: En sık göz kapağı tümörüdür. En sık alt göz kapağından ortaya çıkar. Lokal agresiftir. Metastaz beklenmez.

Skuamöz hücreli kanser: En sık alt göz kapağında görülür. Etyolojide güneş ışığı önemlidir. Kötü prognozludur.

Sebase gland karsinomu: Sıklıkla ileri yaşta görülür. Meibomian ve zeis glandlarından köken alırlar. Bu glandlar üst göz kapağında sık oldukları için en sık üst göz kapağında görülürler. Blefarit ve şalazyon ile karışırlar. Kötü prognozludur.

Üveal melanom: Erişkinin en sık primer malign göz içi tümörüdür. Erişkinde en sık malign göz içi tümör ise metastazdır.

Merkel hücreli kanser: Sıklıkla üst göz kapağından ortaya çıkar ve kötü prognozludur.

Nevoselüler nevüs: Derinin nevüsleri ile benzer özellik gösterirler. Kapaklarda görülebilir.

5. **Deride en nadir olarak görülen primer tümör aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2005)

A) Malign melanom B) Bazal hücreli karsinom
C) Kapiller hemanjiom D) Adenokarsinom
E) Skuamöz hücreli karsinom

Doğru cevap: D

Klasik spot bilgi, en sık ve en nadir görülen deri kanserleri.

Deride en sık izlenen malignite çoktan aza doğru: Bazal hücreli karsinom, yassı hücreli karsinom, malign melanom ve adenokarsinomdur.

İlk üç tümörün etiyolojisinde güneş ışığı, kseroderma pigmentozum ve immünsüpresyonun önemli yeri vardır. **En iyi prognozlu** olanı **bazal hücreli karsinom** iken **en kötü prognozlu** olanı **nodüler malign melanom**dur. Şıklar içerisindeki malign tümörlerden **adenokarsinom en az görülen lezyon**dur.

Bazal hücreli kanserde **Hedgehog** sinyal yolağını aktive eden mutasyonlar mevcuttur.

Epidermisin Premalign ve Malign Tümörleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Herediter tümör sendromlarının hangisinde bazal hücreli karsinom, çenede keratokist ve medulloblastom görülür...** Gorlin sendromu
2. **En sık görülen deri kanseri...**Bazal hücreli kanser
3. **Tümör üzerinde telenjiektazi görülmesi ve tümör hücrelerinin palizadik diziliminin tipik olduğu deri tümörü...**Bazal hücreli kanser
4. **Rodent ülser hangi deri kanserinin subtipidir...**Bazal hücreli kanser
5. **Çok nadir metastaz oluşturan, lokal destrüksiyon yapan deri kanseri...**Bazal hücreli kanser
6. **Bazal hücreli kanserde görülen mutasyon...**Hedgehog sinyal yolağını aktive eden mutasyonlar
7. **Nöral krest orijinli deri kanseri...**Merkel hücreli kanser

Deri Hastalıkları ve Patolojisi

Epidermisin Malign Tümörleri		
Karakteristikler	**Bazal hücreli kanser**	**Skuamöz hücreli kanser**
İnsidans	Beyaz ırkın en sık deri kanseri	Beyaz ırkın ikinci en sık deri kanseri
Köken aldığı hücre	Epidermis ve kıl folliküllerinin basal hücreleri	Epidermel keratinositler
Tümör yeri	Güneş gören yerler, baş-boyun, ekstremite	Güneş gören yerler, baş-boyun, önkol, el sırtı
Etnik yapı	Açık deri rengi	Açık deri rengi
Güneş görme	Sürekli biriken etki	Sürekli biriken etki
Cinsiyet	Erkekte sık	Erkekte sık
Büyüme ve prognoz	Yavaş büyür, iyi prognoz	Yavaş büyür, iyi prognoz
Mukozal orijin	Yok	Özellikle dudak ve ağız

Familyal Kanser Sendromlarının Deri Bulguları			
Hastalık	**Genetik geçiş**	**Gen/protein**	**Normal fonksiyonu/kayıp durumu**
Ataksi-telenjiektazi	OR	ATM/ATM	Radyasyon hasarından sonra DNA onarımı/ Nörolojik ve vasküler hastalık
Nevüs benzeri bazal hücreli kanser sendromu	OD	PTCH/PTCH	Gelişimsel kalp geni/Multipl bazal hücreli kanser
Cowden sendromu	OD	PTEN/PTEN	Lipid fosfataz/Benign deri eki tmörü (Trichilemmoma) ve adenokanserler (Özellikle meme)
Ailevi melanom sendromu	OD	CDKN2/p16/ INK4 CDKN2/ p14/ ARF	RB nin CDK fosforillenmesini inhibe eder, hücre siklusunu durdurur/Melanom/Pankreas kanseri MDM2 yi bağlar,p53 fonksiyonunu destekler/ Melanom-pankreas kanseri
Muir-Torre sendromu	OD	MSH2/MSH2 MLH1/MLH1	DNA tamir genleri/sebase deri tümörleri, iç organ kanserleri (Kolon vs)
Nörofibromatozis-1	OD	NF-1/ Nörofibromin	RAS'ı (-) regüle eder/Nörofibromlar
Nörofibromatozis-2	OD	NF-2/Merlin	Hücre içi sinyali regüle eder/Nörofibrom-akustik nörinom
Tuberoskleroz	OD	TSC1/Hamartin TSC2/Tuberin	mTOR üzerine (-) etki/Anjiyofibrom,mental retardasyon
Kseroderma pigmentozum	OR	XPA/XPA ve diğerleri	Nükleotit eksizyon onarımı/Melanom-non melanom deri kanserleri

"Epidermisin Malign Tümörleri" ve ***"Familyal Kanser Sendromlarının Deri Bulguları"*** başlıklı tablolara bakınız.

DERİYE GÖÇ EDEN HÜCRELERİN TÜMÖRLERİ

1. **Derinin primer lenfoması aşağıdakilereden hangisidir?** (Eylül 91)

A) Mucormycozis B) Mikozis fungoides
C) Lentigo maligna D) SLE
E) Dermatomiyozit

Doğru cevap: B

A şıkkına göz aldatmacası olarak konulan mukormycosa da bir bakın hele :)

Mikozis fungoides:

- Derinin **T hücreli CD4 (+) lenfomasıdır**.
- **Serebriform** nüveli tümöral hücrelerin epidermise ilerlemesiyle **(epidermotropizm)** ve epidermis içinde karakteristik **Pautrier mikroapselerini** oluşturmalarıyla karakterizedir.
- Lezyonlar özellikle **gövde, ekstremiteler yüz ve kafa derisini** etkiler.

- Bu çok kıvrıntılı serebriform hücrelere **Sezary-Lutzner** hücre denir.
- Malign hücreler kan yoluyla tüm vücuda yayılırsa diffüz eritem ortaya çıkar ve buna **eritroderma** (diğer adıyla **Sezary sendromu**) denir. Eğer malign hücreler epidermotoropizmini kaybederse sistemik yayılım olur.
- Hastalar sıklıkla **40 yaşın üstündedir**. Erkeklerde daha sıktır.
- Lezyonlar düzensiz eritemli ve pullanmalar gösterir, lezyonlar arasındaki epidermis atrofik, hipo ve hiper pigmentasyon alanları içerir. Bu tabloya **poikiloderma** adı verilir.

Mucormycozis, bir mantar enfeksiyonudur.

Lentigo maligna, melanositik bir lezyon olup yaşlıda ve yüzde görülür ancak skuamöz epitel içinde melanosit proliferasyonu ve radial büyüme ile karakterizedir.

SLE, orta yaş kadınlarda daha sık görülen, deri tutulumu da yapabilen bir vaskülit sendromudur.

Dermatomiyozit, deri ve çizgili kaslarda ilerleyici fibrozis ile karakterizedir. İç organ kanserlerine sıklıkla eşlik eder.

2. **Mikozis fungoideste tipik hücre aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 93)

A) B hücresi
B) Makrofaj
C) Epitel hücresi
D) Reed - Sternberg hücresi
E) Sezary - Lütsner hücresi

Doğru cevap: E

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Şıklarda bulunan diğer tümör hücresi **Reed-Sternberg** hücresidir. Hodgkin lenfoma tanısında kullanılır.

3. **Derideki T lenfositlerden köken alan yaygın deri lenfoması aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 94)

A) Mikozis fungoides
B) Hodgkin lenfoma
C) Akut lösemi
D) Lentigo maligna
E) Burkitt lenfoma

Doğru cevap: A

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Hodgkin lenfoma, Reed-Sternberg hücreleri tarafından oluşturulan bir lenfoma tipidir. Deri tutulumu görülmez.

Akut lösemi, miyeloid ya da lenfoid dokudan gelişen bir hematopoetik malign tümördür.

Lentigo maligna, melanositik bir lezyon olup yaşlıda ve yüzde görülür ancak skuamöz epitel içinde melanosit proliferasyonu ve radial büyüme ile karakterizedir.

Burkitt lenfoma, B hücre kökenli, çocuklarda sık görülen, ekstranodal tutulum ile karakterize tümördür.

4. **Deride plaklar ve tümörler oluşturan, dermis ve epidermiste T hücre infiltrasyonu ile karakterize neoplastik deri hastalığı aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2010)

A) Mikozis fungoides
B) Psöriazis
C) Liken planus
D) Pemfigus
E) Mastositozis

Doğru cevap: A

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Psöriazis; kronik inflamatuvar dermatozlardan biridir.Derinin kıvrım bölgelerinde görülen, iyi sınırlı, pembe - gümüş renkli hiperproliferatif plaklarla karakterizedir.Bir deri tümörü değildir.

Liken planus; deriyi ve mukozayı tutan, kaşıntılı, mor, poligonal papüller ile karakterize bir dermatozdur.

Pemfigus; nadir görülen, otoimmün temelli, bül oluşumu ile giden ve yaşamı tehdit edebilen bir hastalıktır.Mukoza epiteli ve epidermiste normal intersellüler bağların bütünlüğünde kayıp ve bunun sonucunda **intraepidermal bül** gelişimi ile karakterizedir.

Mastositozis; deride (nadiren visseral organlarda) mast hücre proliferasyonu ile karakterizedir. Semptomlar (kaşıntı ve flushing gibi) mast hücre yıkımına bağlıdır (tetiği çeken neden besinler, ilaçlar, ısı ya da alkol olabilir).

Deriye Göç Eden Hücrelerin Tümörleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler
1. Pautrier mikroabselerinin görüldüğü deri tümörü...Mikozis fungoides

AKUT İNFLAMATUVAR DERMATOZLAR

1. Kaşıntılı nodüler lezyonları olan bir hastadan alınan deri biyopsisinde, dermiste yoğun mast hücre infiltrasyonu saptanıyor.

Bu hastada aşağıdaki histokimyasal boyalardan hangisi tanının teyiti için kullanılır? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Masson trikrom
B) Metilen mavisi
C) Toluidin mavisi
D) Alsiyen mavisi
E) Periyodik asit-Schiff

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki histokimyasal yöntemlerden hangisi bir dokudaki mast hücrelerini göstermek için kullanılabilir? (Nisan 2017 BENZERİ)

A) Toluidin mavisi
B) Masson trikrom
C) Periyodik ait-schiff
D) Sudan boyası
E) Kongo- red

Doğru cevap: A

Deri Hastalıkları ve Patolojisi

Oldukça detay bilgiyi sorgulayan çok zor denebilecek bir TUS sorusu. Aslında bu soru seçenekleri ve doğru cevabı hiç değişmeden şöyle de sorulabilirdi: *Mast hücresini göstermek için aşağıdaki histokimyasal boyalardan hangisi yapılır?*

Mast hücreleri tip I aşırı duyarlılık/alerjik olaylardan sorumlu hücredir. Özellikle salgıladığı **Histamin** gibi mediyatörler aracılığı ile bunu gerçekleştirir. Çok sayıda sekretuar granül içeren mast hücrelerini göstermekte histokimyasal olarak bu granülleri boyamak hedef alınmıştır. Bazı kaynaklarda bu sekretuar granüller ve içerisinde bulunan moleküllerin öncelikle **Toluidin mavisi,** ancak bunun yanı sıra metilen mavisi ile de boyanabildiği geçse de **Robbins and Cotran Pathologic Basis of disease dokuzuncu baskıda (son baskısı) sadece Toluidin mavisi geçmektedir. Toluidin mavisi aynı zamanda spesifik olmasa da rutin pratikte helikobakter pilori'yi de görünür hale getirmek için kullanılır.**

Masson trikrom: Dokularda bağdokusu artışını göstermek amacı ile kullanılır. Bağ dokusu mavi kas ise kırmızı boyanır.

Metilen mavisi: Rutin pratikte patolojide kullanılan bir boya değildir. Daha çok deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır. Bazı kaynaklarda mast hücresindeki sekretuar granülleri boyadığı belirtilmektedir.

Alsiyen mavisi: Özellikle sindirim sisteminde müsini göstermek için kullanılır.

Periyodik asit-Schiff: Glikojen ya da proteinöz birikimleri göstermek, bazı durumlarda bazal membranı göstermek amaçlı kullanılan bir histokimyasal boyadır.

Sudan boyası, dokuda yağ birikimini göstermek için kullanılır.

Kongo-red boyası, amiloid proteinini boyayarak polarize ışığın çift kırılmasına neden olur.

KRONİK İNFLAMATUVAR DERMATOZLAR

1. Otuz yaşındaki erkek hastada ciltte tipik olarak ekstensör yüzeyleri tutan kaşıntısız skuamlı lezyonlar bulunuyor. Biyopsisinin mikroskobik incelemesinde parakeratoz, retelerde regüler uzama, suprapapiller epidermiste incelme, granüler tabakada kayıp ve Munro mikroapseleri izleniyor.

Bu hasta için en olası dermatoz aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2015 Orijinal)

A) Seboreik dermatit
B) Liken planus
C) Kontakt dermatit
D) Psöriazis
E) Atopik dermatit

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

35 yaşındaki erkek hastada ciltte iyi sınırlı pembe-somon renkli plaklar görülüyor. Bu lezyonlarda Auspitz bulgusu, spongioform püstüller görülüyor. Ayrıca hastada Koebner fenomeni pozitifliği saptanıyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2015 BENZERİ)

A) Pemfigus vulgaris
B) Büllöz pemfigoid
C) Dermatitis herpetiformis
D) Psöriazis
E) Mikozis fungoides

Doğru cevap: D

Kronik inflamatuvar dermatozlar içinde en sık sorulan konu Psörizais'tir. Özellikle vaka sunumu şeklinde sık sorulur.

Psöriazis:

- Cilt tutulumu, artrit, miyopati, enteropati, spondilit, kalp hastalığı ve AIDS ile birlikte bulunabilir.

Patogenez:

- Multifaktöriyeldir.
- Özellikle HLA- C

Morfoloji:

- Psöriyaziste artmış epidermal hücre turnover'ı sonucu **epitelde belirgin kalınlaşma (akantozis),** retelerde birleşme eğilimi ve uzama izlenir.
- **Stratum granülozum az ya da yoktur,** geniş **parakeratotik skala** izlenir.
- Epidermisin örttüğü dermal papillalar incelmiştir, buradaki damarlar dilatedir ve lezyon üzerindeki krut kaldırılınca küçük noktasal kanamalara neden olur **(Auspitz bulgusu).**
- Polimorflar, yüzeyel epidermisin spongiotik odaklarında küçük agregatlar oluştururlar **(spongioform püstüller).** Bu püstüller üst stratum spinozum ve granüler tabakada veya aynı nötrofil grupları parakeratotik stratum korneumda agregatlar oluşturabilirler **(Munro mikroapseleri).**
- Travma alanında yeni lezyonların oluşumu **Koebner fenomeni** (psöriazis, L.planus, pitriazis rosea'da pozitiftir) olarak adlandırılır.

Klinik:

- Klinikte psöriazisin en çok etkilediği yer **deridir** ve özellikle **dirsek, diz, saçlı deri, lumbosakral** bölge, intergluteal alan ve glans penistir.
- İyi sınırlı **pembe-somon renkli plaklar** olup üzerinde gevşek olarak tutunmuş pullanmalar bulunur ki bu lezyona karakteristik beyaz rengini verir.
- Psöriazisli olguların **%30'da tırnak değişiklikleri** bulunur ve tırnak sarı-kahve bir renk alır ve tırnak, tırnak yatağından ayrışır (onikolizis), kalınlaşır ve kolayca kırılır.
- Nadiren püstüler psöriyazis olarak adlandırılan form izlenir ki bunda eritematöz plaklarda multipl küçük püstüller izlenir. Benign gidişli, lokalize veya generalize gidişli hayatı tehdit eder boyutta olabilir.

Psöriazis morfolojisi:

- **Parakeratoz**
- **Akantozis**
- **Stratum granülozumda incelme**
- **Munro mikroabseleri**

Seboreik dermatit: Psöriyazisten daha sık görülür. **Sebase glandların sık olduğu kafa derisi, alın, retroaurikular bölge, nazolabial sulkus ve presternal bölge tutulur.** Etyolojisi bilinmez ancak androjenler ve dopamin eksikliği (Parkinson Hastalığı) suçlanmaktadır. Makroskopide yağlı zemin üzerinde eritemli-skuamlı makul ve papüller görülür. Fissürler sıktır. Mikroskobisi psöriyazis ve spongiotik dermatite benzer. Ancak farkı erken lezyonlar daha fazla spongiotik, geç lezyonlar daha fazla akantolitiktir. Saç foliküllerinin ostiumlarında parakeratoz uçlarında nötrofil infiltrasyonu ve serum görülür **(Foliküler lipping).** Ayrıca perivasküler lenfosit ve nötrofil infiltrasyonu görülebilir.

Liken planus: Kaşıntılı, mor renkli, düzlemsel plaklar ile katakterize bir hastalıktır. Deri ve mukozaları tutar. Lezyonlar genellikle kendiliğinden pigmentasyon bırakarak geçer. Mukozal lezyonlarda kanser gelişme riski vardır. Papüllerde beyaz çizgiler **(Wickham çizgileri),** dermoepidermal bileşkede zigzag şeklinde lenfosit infiltrasyonu **(İnterface dermatit)** görülür. Nekrotik-nükleusu olmayan bazal hücreler papiller dermişte birleşir ve **Colloid/Civatta cisimler** olarak adlandırılır (Kronik dermatitlerde görülebilir-patognomonik değil).

Kontakt dermatit ve Atopik dermatit akut egzamatöz dermatitin subgruplarıdır. Tip 4 hipersensitivite örnekleridir. Eritemli-skuamlı, sızıntılı papüloveziküler lezyonlardır. Akantozis, hiperkeratoz ve spongiozis izlenir. Ayrıca süpersifiyal perivasküler lenfosit infiltrasyonu, eozinofiller ve mononükleer infiltrat izlenebilir.

Pemfigus Vulgaris: Otoimmün kökenli, stratum spinosumda bulunan **"desmosom"** adı verilen adezyon moleküllerinin antikor aracılı yıkımı nedeniyle göülen bir büllöz hastalıktır. Tipik olarak **"akantoliz, subepidermal bül, Nikolski ve Tzank testi pozitiflikleri"** ile karakterizedir.

Büllöz pemfigoid: Otoimmün kaynaklı,derideki hemidesmosom denilen moleküllerin antikor aracılı yıkımı nedeniyle meydana gelen bir hastalıktır. Tipik olarak **"subepidermal bül, Akantoliz negatif, Nikolski ve Tzank testi negatiftir.**

Dermatitis Herpetiformis: Çölyak hastalığına eşlik eden, derinin bağlantı moleküllerine karşı **IgA** aracılı antikor tıkımı ile meydana gelen **subepidermal vezikülobüllöz** bir hastalıktır.

Mikozis fungoides: Derinin primer CD4 + T hücreli lenfomasıdır. Serebriform nüveli Sezary-Lustner hücreleri görülür. Bu hücrelerin deride meydana getirdiği Pautrier mikroabseleri tanısaldır.

2. Eklem ağrıları olan bir hastanın her iki diz ve dirseğinde, eritematöz plak tarzında deri lezyonları saptanıyor. Bu lezyonlardan yapılan deri biyopsisinde; epidermiste düzenli akantoz, parakeratoz ve suprapapiller incelme görülüyor.

Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Şubat 2018 Orijinal)

A) Liken planus **B)** Eritema multiforme
C) Pemfigus vulgaris **D)** Psöriazis
E) Dermatitis herpetiformis

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıda verilen deri hastalığı-histopatolojik eşleştirme doğru değildir? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) Psöriyazis-akantozis, parakeratoz ve stratum granülosumda incelme
B) Dermatitis herpetiformis- papiller dermiste granüler IgA birikimi
C) Liken planus- dermoepidermal bileşkede lenfosit infiltrasyonu
D) Pemfigus vulgaris-subepidermal akantolitik büller
E) Eritema multiforme-epidermiste yaygın nekroz

Doğru cevap: D

Deri hastalıkları ve önemli histopatolojik özellikleri sınavsal önem taşırlar.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

Liken Planus, deride poligonal mor renkli plaklar ile karakterize kronik inflamatuvar dermatozlardandır. Dermoepidermal bileşede lenfosit infiltrasyonu ve civatta cisimleri ile karakterizedir.

Eritema Multiforme, ilaçlar, enfeksiyonlar ve sistemik hastalıklara cevap olarak gelişebilen, sıklıkla kendiliğinden geçen bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Karakteristik bulgu CD8+ sitotoksik T hücrelerince gerçekleştirilen **yaygın epidermal dejenerasyon ve nekrozdur.** Makroskopik olarak lezyonlar multiformdur: makül, papül, vezikül ve bül izlenir ve karakteristik target lezyonlar izlenir

Pemfigus Vulgaris, intraepidermal akantolitik büller ile karakterize bir hastalıktır. Desmogleinlere karşı antikor vardır.

Dermatitis herpetiformis, dermal papillalarda granüler Ig A birikimi ile karakterize, subepidermal büllerin görüldüğü bir hastalıktır.

3. Aşağıdaki hastalıkların hangisinde immünofloresan inceleme, tanıya yardımcı değildir? (Nisan 2013)

A) Pemfigus vulgaris **B)** Liken planus
C) Büllöz pemfigoid **D)** Dermatitis herpetiformis
E) Lupus eritematozus

Doğru cevap: B

Soruda iki şeyi bilmeniz gerekiyor.1-İmmünfloresan neyi gösterir? 2-İmmünfloresan ile birikim gösterilen hastalıklar nelerdir?

İmmünfloresan inceleme ile antijen, antikor ve anjijen+antikor kompleksleri gösterilir. Liken planusta immünglobülin birikimi olmaz.

Liken planus:

- **Deri ve mukozal membranların** bir hastalığı olan liken, **kaşıntılı, mor, poligonal, planar papül ve plaklar** ile karakterizedir.
- Liken planus genellikle 1-2 yıl içinde kendi kendine geçen bir tablodur, fakat **postinflamatuvar hiperpigmentasyon uzun süre kalabilir**. Oral lezyonlar yıllarca durabilir.
- Deri bulguları; **kaşıntı, yassı uçlu, mor, papüllerin görülmesidir**. Bu papüllerde en üst noktada beyaz bir nokta ya da çizgi bulunur buna **Wickham çizgisi** denir.
- Multipl lezyonlar sıklıkla ekstremitelerde ve tipik olarak **simetriktir.**
- En sık tutulan yerler; **bilekler, dirsek** ve gland penistir. Olguların %70 inde oral lezyonlar izlenir.
- Kronik mukozal ve paramukozal liken planus lezyonlarından **skuamöz hücreli karsinom gelişebilir.**
- Psöriyaziste görülen **Koebner fenomeni** liken planus'ta da izlenir.
- Liken planusun karakteristik görünümü dermoepidermal bileşke boyunca, bant tarzında, **yoğun T lenfosit infiltrasyonudur** (interface dermatit).
- Yoğun infiltrasyon nedeniyle dermoepidermal bileşke sınırları epidermal pitlerde sivrilmiştir ve **testere dişi görünümünde** izlenir. Ayrıca Langerhans hücre hiperplazisi karakteristiktir.
- Papiller dermis içinde nüvesini kaybetmiş, nekrotik bazal tabaka hücreleri, küçük kırmızı cisimcikler olarak izlenir ki buna **colloid veya Civatte cisimleri** denir.
- Civatte cisimleri liken planus için karakteristik olsa da, bazal keratinositlerin hasarlandığı herhangi bir kronik dermatitte saptanabilir.

Pemfigus vulgaris: İntraepidermal bül ile karakterize bir hastalıktır. Desmozomların yapısında bulunan desmogleine karşı **antikorlar** oluşmuştur.

Büllöz pemfigoid: Subepidermal bül ile karakterize bir hastalıktır. Hemidesmozomların yapısında bulunan BPAG'ye karşı antikorlar oluşmuştur. **Bazal membran boyunca antikorlar birikir.**

Dermatitis herpetiformis: Subepidermal bül ile karakterize bir hastalıktır. Retiküline karşı antikorlar gelişmiştir. Dermal papillalar boyunca **Ig A** birikir.

Lupus eritematozus: SLE'nin deriyi tutmuş halidir. Direkt immünflöresan yöntemle, dermoepidermal ve dermal-foliküler bileşkelerde **granüler Ig** ve kompleman birikiminin saptanması karakteristiktir (lupus band testi).

Seboreik dermatit:

- Psöriyazisten daha sık görülür.
- **Sebase glandların sık olduğu kafa derisi, alın, retroaurikular bölge, nazolabial sulkus** ve **presternal bölge tutulur**.
- Etyolojisi bilinmez ancak androjenler ve dopamin eksikliği (Parkinson Hastalığı) suçlanmaktadır.
- Makroskopide yağlı zemin üzerinde eritemli-skuamlı makul ve papüller görülür. Fissürler sıktır.
- Mikroskobisi psöriyazis ve spongiotik dermatite benzer. Ancak farkı erken lezyonlar daha fazla spongiotik, geç lezyonlar daha fazla akantolitiktir.
- Saç foliküllerinin ostiumlarında parakeratoz uçlarında nötrofil infiltrasyonu ve serum görülür **(Foliküler lipping)**. Ayrıca perivasküler lenfosit ve nötrofil infiltrasyonu görülebilir.

Kontakt dermatit ve Atopik dermatit:

- Akut egzamatöz dermatitin subgruplarıdır.
- Tip 4 hipersensitivite örnekleridir.
- Eritemli-skuamlı, sızıntılı papülovezikuler lezyonlardır.
- Akantozis, hiperkeratoz ve spongiozis izlenir.
- Ayrıca süpersifiyal perivasküler lenfosit infiltrasyonu, eozinofiller ve mononükleer infiltrat izlenebilir.

İNFLAMATUVAR BÜLLÖZ HASTALIKLAR

1. **Aşağıdaki deri hastalıklarının hangisinde desmoglein molekülüne karşı gelişen otoantikorlar rol oynar?** (Eylül 2011)

   A) Psöriazis **B)** Eritema nodosum
   C) Akne vulgaris **D)** Pemfigus vulgaris
   E) Liken planus

Doğru cevap: D

Büllöz hastalıklar TUS'ta sık sorulur. Sorunun püf noktaları 1) hangi antikor saldırmış 2) hedef neresi (hemidesmosom- desmosom).

Pemfigus:

- Nadir, **otoimmün** temelli, **bül** oluşumu ile giden bir hastalıktır.
- **Mukoza epiteli ve epidermiste** normal intersellüler bağların bütünlüğünde kayıp ve bunun sonucunda **intraepidermal bül** gelişimi ile karakterizedir.
- Sıklıkla 4-6.dekadda, E/K=1 olarak izlenir.

Pemfigus Vulgaris:

- **En sık** görülen tiptir. Tüm pemfigus olgularının %80'ini içerir.
- **Mukoza ve deriyi** tutar. %60-70 olguda ilk lezyonun başladığı yer **oral mukozadır**.

- Primer lezyon yüzeyel veziküller ya da büllerden oluşur, **kolayca rüptüre olurlar;** yerlerinde kalan erezyondan serum sızar ve kabuklanır ve enfeksiyon yerleşimi için uygun ortam yaratır.

Pemfigus Vejetans:

- Nadir izlenir, genellikle kabarcıklar izlenmez.
- Büyük, nemli, **verrüköz (wart gibi – siğilimsi) vejetatif** plaklar kimi zaman püstüller izlenir, en sık kasık, aksilla gibi katlanma bölgelerinde izlenir.

Pemfigus Foliaceus:

- Pemfiguslar arasında en **benign** formdur.
- Büller sadece deridedir, **mukozal yüzeyler çok nadiren tutulur**. Lezyonlar çok yüzeyel olduğundan, büller hemen patlar ve klinikte sadece bunların yerinde eritem ve laserasyon saptanır. En sık **yüz, saçlı deri ve üst gövdeyi** tutar.
- Büller **subkornealdir.**

Pemfigus eritematozus:

- Lokalize ve hafif bir formdur. SLE'ye benzer şekilde yüzde malar bölgeyi çok selektif olarak tutar.

Paraneoplastik pemfigus:

- İç organ malignitelerinde özelliklede **Non-Hodgkin lenfomaya** sekonder görülür.

Patogenez:

- Pemfigus vulgaris'te **desmoglein 1 ve 3'e karşı antikor** varken **pemfigus foliaceus'ta sadece desmoglein-1'e** karşı antikor vardır
- Lezyonlar mikroskobik olarak; **akantolizis** (skuamöz epitelde intersellüler adezyonun kaybı) ile karakterizedir.
- **Pemfigus tip II aşırı duyarlılık** reaksiyonlarına dahildir. Pemfigusta, intersellüler sement maddesine (desmogleinler) karşı gelişmiş IgG antikorları bulunur.

Psöriyazis hiperkeratoz-parakeratoz ile karakterize munro mikroabselerinin görüldüğü bir papüllo-skuamöz bir hastalıktır.

Eritema nodozum bir pannikülittir. Birçok hastalık eritema nodozoma neden olabilir.

Akne vulgaris komedon ile karakterize bir hastalıktır.

Liken planus ise mor poligonal papüllerle karakterize ve wicham çizgilerinin görüldüğü bir papüler hastalıktır.

- **En sık görülen büllöz hastalık...** Pemfigus vulgaris
- **Epidermiste supra bazal akantolitik büller...** Kötü prognoz, Pemfigus vulgaris ve Pemfigus vejetansda izlenir
- **Pemfigus vulgaris...** Otoantikorlara karşılık gelen desmozom Desmoglein 3
- **Pemfigus foliaceus...** Otoantikorlara karşılık gelen desmozom Desmoglein 1

2. Dermatitis herpetiformis tanılı bir hastanın deri biyopsisinin direkt immünofloresan incelemesinde epidermal bazal membranda aşağıdakilerden hangisi birikir? (Eylül 2016 Orijinal)

A) Granüler IgG
B) Lineer IgG
C) Lineer C3
D) Granüler IgA
E) Lineer IgA

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Çölyak hastalığı aşağıdaki büllü hastalıklardan hangisi ile birlikte görülebilir?** (Eylül 2016 BENZERİ)
>
> A) Pemfigus vulgaris
> B) Büllöz pemfigoid
> C) Dermatitis herpetiformis
> D) Pemfigus vegetans
> E) Liken planus
>
> ***Doğru cevap: C***

İnflamatuvar büllöz hastalıklardan şimdiye kadar Pemfigus çok soruldu, Dermatitis herpetiformis de bu grupta temel özellikleri bilinmesi gereken hastalıklardandır.

Dermatitis herpetiformis:

- **Ürtiker ve veziküllerle** karakterize nadir bir hastalıktır. Erkekler daha çok etkilenir. Sıklıkla 3-4 dekadda tablo başlar.
- Hastaların büyük çoğunluğu **Çölyak hastalık ile beraberdir** ve bunlarda glutensiz diyete cevap verirler. **HLA-B8 ve HLA-DRw3** ile birlikteliği saptanmıştır.
- Bu hastalardaki ürtikeryel plaklar ve veziküller ileri derecede **kaşıntılıdır.** Tipik olarak **bilateral ve simetriktir** ve lezyonların özellikle bulunduğu yerler ekstensör yüzeyler dirsek, diz, sırt üst kısmı ve kalçalardır.
- Hastalık **dermal papillaların uçlarında polimorf birikimi** ile başlar, takiben buralarda mikroapseler izlenir (deve hörgücü görünümü).
- Hastalığın ilerlemesiyle tipik **subepidermal kabarcıklar** oluşur. Eski lezyonlarda bunların için eozinofil ile doludur.
- IF ile olgularda dermal papilla uçlarında, selektif olarak lokalize **IgA'ya ait devamlı olmayan granüler depolanım izlenir.**
- Hastalarda diyetteki **glutene karşı gelişen IgA ve IgG'nin retikülin** ile çapraz reaksiyon vermesi söz konusudur. Bu retikülin lifler epidermal bazal membran ile yüzeyel dermisi bağlayan dokunun bir komponentidir.

Pemfigus vulgariste antikorların epidermiste ağ paterni yapması tipiktir.

İmmünofloresan ile epidermis bazal tabakasında **lineer IgG depoları Büllöz pemfigoidde** izlenir.

Liken planusun karakteristik görünümü dermoepidermal bileşke boyunca, bant tarzında, yoğun T lenfosit infiltrasyonudur.